



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS

ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19

ASSUNTO

Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.

INTRODUÇÃO

1. Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;
2. Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19;
3. Considerando 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, 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;
4. Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19;
5. Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde;
6. Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19;
7. Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde, e que não existe, até o momento, outro tratamento eficaz disponível para a COVID-19;
8. Considerando a necessidade de orientar o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no âmbito do Sistema Único de Saúde pelos profissionais médicos;
9. Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da COVID-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde pelos médicos;
10. Considerando a necessidade de reforçar que a auto prescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;
11. Considerando a necessidade de avaliação dos pacientes através de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do Sistema Único de Saúde;
12. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do médico e na valorização da relação médico-paciente que deve ser a mais próxima possível, com o objetivo de oferecer o melhor tratamento disponível no momento; e
13. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos

médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da COVID-19 (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020).

14. O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de COVID-19.

CLASSIFICAÇÃO DO SINAIS E SINTOMAS:

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<p>Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispneia/desconforto respiratório persistente no Tórax • OU pressão persistente no Tórax • OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente • OU coloração azulada de lábios ou rosto

ORIENTAÇÃO DE TRATAMENTO CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS:

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 2 6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 3 APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de Cloroquina D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 2 6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 3 APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS
	<p>Considerar a Internação Hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana</p>		

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 	
	<p>Difosfato de Cloroquina D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de Hidroxicloroquina D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>	-x-

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 2 6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 3 APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide <p>Sulfato de Hidroxicloroquina D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

ANEXO A - TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

NOTAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme Anexo A - Termo de Ciência e Consentimento.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: gravidez, retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (monitorar), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatрана (reduzir dose de 220

mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxiclороquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Para pacientes adultos hospitalizados e com sinais de gravidade, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
12. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispneia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
13. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
14. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.
15. Investigar e tratar anemia.
16. Zinco – Para pacientes adultos, considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxiclороquina + azitromicina.
17. Monitorar o uso de anti-coagulantes.
18. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível), AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, D-dímero, DHL, troponina, CK-MB, vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
19. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.
20. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a realização de Eletrocardiograma no primeiro, terceiro e quinto dias do tratamento com cloroquina ou hidroxiclороquina com associação eventual com azitromicina.
21. Cada comprimido de Difosfato de Cloroquina de 250 mg equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose diária máxima de cloroquina base não deve exceder 25mg/Kg.

REFERÊNCIAS:

1. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
2. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
4. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: BROWNING, David J. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
5. CARLUCCI, Philip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet,

<https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>

6. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Medicine*, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
7. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
8. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
9. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
10. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
11. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
12. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
13. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
14. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
15. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
16. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18 (10), 2018, p. 1097-1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
17. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623-30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
19. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP*, nº 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>

20. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
21. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
22. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
23. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
24. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
25. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
26. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaio Clínico. Internet, <http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
27. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. Internet, <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
28. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). *Clinical Trials*. Internet, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
29. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv preprint*, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
30. JONES, Gareth; WILLET, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
31. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol 52, 2004, p. 597–598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
32. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv preprint*, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
33. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416–3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
34. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical*

- and Biophysical Research Communications, vol. 323, 2004, p. 264–68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
35. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymotheny A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
 36. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. Internet, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
 37. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
 38. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, publicado em abril – online, 2020. Internet, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
 39. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
 40. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
 41. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
 42. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
 43. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
 44. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
 45. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
 46. POON, Lina C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
 47. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1–6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
 48. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>

49. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
50. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
51. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824–1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
52. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722–727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
53. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67–69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
54. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 35 (3), 1996, p. 223–32. Internet, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
55. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
56. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227–231. Internet, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
57. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241–246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
58. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437– 443. Internet, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
59. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open–label, randomized, controlled trial. *medRxiv preprint*, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
60. TINKU, Joseph (organizador). *International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition*, 22 de abril 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
61. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, vol. 2 (1), 2005, p. 69.
62. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
63. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, china. *JAMA Internal Medicine*, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>

64. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Disease*, publicado em março - online, 2020, ciaa 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
65. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
66. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*. Publicado em abril - online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48880>
67. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 20/05/2020, às 20:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleusa Rodrigues da Silveira Bernardo, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde, Substituto(a)**, em 20/05/2020, às 20:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson Santos da Silva, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena**, em 20/05/2020, às 20:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Carvalho Ribeiro, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde, Substituto(a)**, em 20/05/2020, às 20:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vania Cristina Canuto Santos, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Substituto(a)**, em 20/05/2020, às 21:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wanderson Kleber de Oliveira, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 20/05/2020, às 22:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário-Executivo, Substituto**, em 20/05/2020, às 23:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0014934763** e o código CRC **9DF7CA1E**.

Brasília, 20 de maio de 2020.

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12

SEI nº 0014934763

Gabinete da Secretaria Executiva - GAB/SE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

ANEXO A – MODELO DE TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

Termo de Ciência e Consentimento

Hidroxicloroquina/Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID 19

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina

OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (*in vitro*). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina;
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais;

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxiclороquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao(à) médico(a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

_____, ____ de _____ : ____ (hh:min)
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável
Nome: _____
Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

_____, ____ de _____ de 20____ : ____ (hh:min)
Nome do Médico: _____ CRM: _____
Assinatura: _____

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



SUMÁRIO

- 1 – Apresentação
- 2 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da **COVID-19**
- 3 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da **COVID-19**
- 4 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da **COVID-19**
- 5 – Notas Explicativas
- 6 – Referências Bibliográficas

APRESENTAÇÃO

Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;

Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional em 20 de março de 2020;

Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;

Considerando 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,

Considerando 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;

Considerando que alguns estados, municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;

Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da **COVID-19**;

Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, incluindo a cloroquina ou a hidroxicloroquina, no âmbito do SUS pelos médicos;

Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

CORONAVÍRUS

COVID - 19

Considerando a necessidade de avaliação clínica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco “grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que sofreram aborto ou perda fetal)”;

Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

Considerando que as modificações fisiológicas e os adventos que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

Considerando que não dispomos, até o momento, de tratamento específico para a **COVID-19** em gestantes ou destinado aos pacientes pediátricos;

Considerando que o fosfato de oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

Considerando que diversas instituições, tanto internacionais quanto nacionais, preconizam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut, EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina e concluiu que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

CORONAVÍRUS

COVID - 19

Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gravídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 1940 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento.

Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020);

O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**:

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA
COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS
SINAIS OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none">• <i>Anosmia</i>• <i>Ageusia</i>• <i>Coriza</i>• <i>Diarreia</i>• <i>Dor abdominal</i><ul style="list-style-type: none">• <i>Febre</i>• <i>Mialgia</i>• <i>Tosse</i>• <i>Fadiga</i>• <i>Cefaleia</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Tosse persistente + febre persistente diária ou</i>• <i>Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou</i>• <i>Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente:</i>• <i>Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto</i>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p><i>Ou</i></p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS

COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 		
	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de hidroxiclороquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticoide <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO
DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS
SINAIS OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores de 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

CORONAVÍRUS

COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se saturação de oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>		<p>Afastar outras causas de gravidade</p> <p>Avaliar presença de coinfeção bacteriana</p> <p>Considerar realização de TC e exames laboratoriais</p> <p>Avaliar necessidade de internação</p>

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica</p> <p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300mg cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400mg/dia)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>		

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias

+

2 (dois) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/pró-BNP).
4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal)

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de **COVID-19** (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com **COVID-19**.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da **COVID-19**.

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de **COVID-19**. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a **COVID-19**, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/kg) e ácido acetilsalicílico (80mg/kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3-5mg/kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19,
CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS
OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto • Hipotensão

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com ecografia por risco de restrição de crescimento intrauterino. Não há contraindicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticoide - Considerar uso de corticoide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) <p>Difosfato de cloroquina</p> <p>=D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base)</p> <p>=D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina</p> <p>=500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há metanálises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, demonstrando os possíveis efeitos adversos da medicação.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contraindicações absolutas ao uso da hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatran (reduzir dose de 220mg para 110mg), edoxabana (reduzir dose de 60mg para 30mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.
12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de “tempestade de citocinas”, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticoide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar antocoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispneia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição, conforme necessidade clínica.
16. Investigar e tratar anemia.

17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultrasensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, ureia, glicemia, ferritina, desidrogenase láctica, troponina, CK-MB, pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: eletrocardiograma (ECG) e tomografia computadorizada de tórax.
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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de cloroquina ou hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250mg de difosfato de cloroquina equivale a 150mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25mg/kg.
23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

Coordenação

Antônio Élcio Franco Filho (Secretaria Executiva – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Amaldo Correia de Medeiros (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Daniela de Carvalho Ribeiro (Secretaria de Atenção Primária à Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Luiz Otávio Franco Duarte (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Robson Santos da Silva (Secretaria Especial de Saúde Indígena – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Vania Cristina Canuto Santos (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Autoria

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo, SP)
Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)
Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)
Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)
José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)
Juang Horng Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal Dr. Cármino Caricchio – Tatuapé, SP)
Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno-Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)
Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)
Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

Equipe de Apoio Técnico

COE/SE/MS

Revisão Técnica

COE/SE/MS

Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manejo Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da **COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. *Internet*, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. *UpToDate*. *Internet*, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; *et al.* Labor and delivery guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. *Internet*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?-via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na atenção especializada. *Internet*, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/14/Protocolo-de-Manejo-Clinico-para-o-Covid-19.pdf>
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Versão 3. *Internet*, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Guia de vigilância epidemiológica. Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas,*

CORONAVÍRUS COVID-19

- doença pelo coronavírus 2019, influenza e outros vírus respiratórios* (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
 10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
 11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; *et al.* Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. *MedRxiv preprint*. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
 12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Medicine*, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
 13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv preprint*, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 15. CHINA. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong province and Health Commission of Guangdong province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
 16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; *et al.* Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*. Publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
 17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *In-*

- ternational Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105932. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. *Internet*, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
 19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; *et al.* Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. *Internet*, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>
 20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, vol. 57, 2020, p. 279-283. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
 21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; *et al.* Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. *medRxiv preprint*, publicado em Maio, 2020 – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
 22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; *et al.* Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv preprint*, publicado em Maio, 2020 – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
 23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em Março – online, 2020, 105938. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
 24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; *et al.* A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18 (10), 2018, p. 1097–1107. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
 25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; *et al.* Characterization

CORONAVÍRUS COVID - 19

- of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623–30. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo. *Internet*, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>
 27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Abril, 2020. *Internet*, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
 28. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19. *Internet*, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
 29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP*, nº 5, 2019, p.4-5. *Internet*, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
 30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; *et al.* Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
 31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. *Material de Apresentação da Prevent Senior*. *Internet*, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
 32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. *The Centre for Evidence-Based Medicine*. University of Oxford, 2020. *Internet*, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
 33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. *Internet*, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
 34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumo-

- nia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. *Internet*, <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Março, 2020. *Internet*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. Março, 2020. *Internet*, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando hidroxycloquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). *Ensaio Clínicos*. *Internet*, <http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). *Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein*. *Internet*, <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). *Clinical Trials*. *Internet*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv preprint*. Maio, 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
41. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; *et al.* Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. *Internet*, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; *et al.* Low cost anti-retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol 52, 2004, p. 597–598. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv preprint*. Março, 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416–3421. *Internet*, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; *et al.* In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264–68. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; *et al.* Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *MedRxiv preprint*, maio de 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymothy A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. *Internet*, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Abril, 2020. *Internet*, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173

52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; *et al.* Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*. Maio, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; *et al.* Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. *MedRxiv preprint*, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>

61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. *Internet*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; *et al.* Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Abril, 2020. *Internet*, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RMAILHO, Alain; *et al.* Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *American Journal of Epidemiology*, 27 de maio de 2020. *Internet*, <https://academic.oup.com/aje/advance-article/doi/10.1093/aje/kwaa093/5847586>
65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. *Internet*, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. *Internet*, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; *et al.* Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; *et al.* Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroqui-

- ne. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
- 70.SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomas Z.; *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
- 71.SAVARINO, Andrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
- 72.SAVARINO, Andrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
- 73.SAVARINO, Andrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol 35 (3), 1996, p. 223–32. *Internet*, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
- 74.SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, vol. 12(2), 2020, p. 194. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
- 75.SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; *et al.* Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
- 76.SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; *et al.* Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. *Internet*, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
- 77.SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing

- countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. *Internet*, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento-em-unidade-de-terapia-intensiva-pediatrica/>
83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; *et al.* Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. *Internet*, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Internet*, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social)

CORONAVÍRUS COVID-19

85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, vol. 2 (1), 2005, p. 69. *Internet*, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research*, vol. 30, 2020, p. 269–271. *Internet*, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; *et al.* Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 13 de março, 2020. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Disease*. Março, 2020, p. 237. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv preprint*. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*. Abril, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; *et al.* Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Abril, 2020, p. 1-12. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

CORONAVÍRUS **COVID-19**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO
MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-
19***

SUMÁRIO

- 1 – Apresentação.
- 2 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da COVID-19.
- 3 - Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da COVID-19.
- 4 - Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da COVID-19.
- 5 – Notas Explicativas
- 6 – Referências Bibliográficas

1. APRESENTAÇÃO

Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;

Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020;

Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;

Considerando 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**,

Considerando 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;

Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;

Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da **COVID-19**;

Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, incluindo a cloroquina ou a hidroxicloroquina, no âmbito do SUS pelos médicos;

Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução

da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

Considerando a necessidade de avaliação clínica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco "Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)";

Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

Considerando que as modificações fisiológicas e os advenços que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

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

Considerando que o fosfato de Oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

Considerando que diversas instituições, tanto internacionais quanto nacionais, preconizam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut - EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina, e concluíram que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gravídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 40 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento.

Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020);

O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com

2. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> Anosmia Ageusia Coriza Diarreia Dor abdominal Febre Mialgia Tosse Fadiga Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente + febre persistente diária ou Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	<p>Considerar a Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> Afastar outras causas de gravidade Avaliar presença de infecção bacteriana Considerar imunoglobulina humana Considerar anticoagulação Considerar corticoterapia 		
	<p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) +</p>		

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	<p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>
------------------------------------	--

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

3. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia • 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.	Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza	Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia	Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se Saturação de Oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza		Afastar outras causas de gravidade Avaliar presença de coinfeção bacteriana Considerar realização de TC e exames laboratoriais Avaliar necessidade de internação

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
	Internação Hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica		

SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</p>

Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias

+

Dois (2) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea

(orais, mãos ou pés).

2. Hipotensão ou choque.

3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/próBNP),

4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).

5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal)

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de **COVID-19** (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com **COVID-19**.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica, com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da **COVID-19**.

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de **COVID-19**. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno, durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a **COVID-19**, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que

alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/Kg) e ácido acetil-salicílico (80 mg/Kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3 – 5 mg/Kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

4. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto • Hipotensão

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
---	------------------------	-------------------------	------------------------

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias	Afastar outras causas de gravidade (Pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com Ecografia por risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino. Não há contra-indicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.
------------------------------------	--	--

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	Internação Hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide - Considerar uso de corticóide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se Síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

5. NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou de pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, esclarecendo os possíveis efeitos adversos da medicação.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatрана (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg

para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.
12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de "tempestade de citocinas", considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.
16. Investigar e tratar anemia.
17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, Desidrogenase Lática, troponina, CK-MB, Pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.
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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de Cloroquina ou Hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250 mg de Difosfato de Cloroquina equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25 mg/Kg.
23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

Coordenação

Antônio Élcio Franco Filho (Secretaria Executiva - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Arnaldo Correia de Medeiros (Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da

Saúde – Brasília, DF)

Daniela de Carvalho Ribeiro (Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Substituta - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Luiz Otávio Franco Duarte (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Robson Santos da Silva (Secretaria Especial de Saúde Indígena - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Sandra de Castro Barros (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Substituta - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Autoria

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo)

Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)

Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)

Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)

José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)

Juang Homg Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal “Dr. Carmino Caricchio” – Tatuapé, SP)

Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)

Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Thalys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

Equipe de Apoio Técnico

COE/SE/MS

Revisão Técnica

COE/SE/MS

Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

6. REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. Internet, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. UpToDate. Internet, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA)

- recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?via%3Dihub>
 5. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
 6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Internet, <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/14/Protocolo-de-Manejo-Cl-nico-para-o-Covid-19.pdf>
 7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Versão 3. Internet, <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
 8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
 9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
 10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
 11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. MedRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
 12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Medicine*, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
 13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 15. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
 16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*, publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
 17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
 18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>

19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; et al. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. Internet, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>
20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. Lancet Infectious Diseases, vol. 18 (10), 2018, p. 1097-1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. Journal of General Virology, vol. 82 (3), 2001, p. 623-30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. **ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo.** Internet, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-matema-obstetrica/covid19-embarazo.html>
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
28. **FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19.** Internet, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, nº 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. AIDS, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173-81. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Internet, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine

- phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience Trends, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
 36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
 37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaios Clínicos. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
 38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. I n t e r n e t , <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
 39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). Clinical Trials. Internet, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
 40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
 41. JONES, Gareth; WILLET, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Journal of Molecular Biology, vol. 267 (3), 1997, p. 727-48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
 42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
 43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. The Journal of the Association of Physicians of India, vol 52, 2004, p. 597-598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
 44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
 45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. Antimicrobial agents and Chemotherapy, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
 46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 323, 2004, p. 264-68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
 47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir-Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. MedRxiv preprint, maio de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
 48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymohty A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. Biochemistry, vol. 43 (15), 2004, p. 4538-4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
 49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. Journal of Infection, vol. 72 (6), 2016, p. 635-649. Internet, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)

50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, publicado em abril – online, 2020. Internet, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. *MedRxiv preprint*, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>
61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1–6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *American Journal of Epidemiology*, 27 de maio de 2020. Internet, <https://academic.oup.com/aje/advance->

65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. Internet, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Internet, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639-646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, p. 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
70. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
71. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
72. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
73. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 35 (3), 1996, p. 223-32. Internet, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
74. SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, vol. 12(2), 2020, p. 194. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
75. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149-56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
76. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. Internet, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&lng=en
77. SINGH, Awadhash Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. Internet, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).

80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento-em-unidade-de-terapia-intensiva-pediatria/>
83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social)
85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal, vol. 2 (1), 2005, p. 69. Internet, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Internet, <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, china. JAMA Internal Medicine, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março – online, 2020, ciaa 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. Publicado em abril – online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>



conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 15/06/2020, às 20:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 15/06/2020, às 20:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Carvalho Ribeiro, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde, Substituto(a)**, em 15/06/2020, às 20:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Substituto(a)**, em 15/06/2020, às 20:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Otavio Franco Duarte, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 15/06/2020, às 20:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário(a)-Executivo**, em 15/06/2020, às 21:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015304993** e o código CRC **C1E81C60**.

Brasília, 15 de junho de 2020.

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12

SEI nº 0015304993

***EM SUBSTITUIÇÃO A NOTA INFORMATIVA Nº 09/2020-SE/GAB/SE/MS**

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



SUMÁRIO

- 1 – Apresentação
- 2 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da **COVID-19**
- 3 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da **COVID-19**
- 4 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da **COVID-19**
- 5 – Notas Explicativas
- 6 – Referências Bibliográficas

APRESENTAÇÃO

Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;

Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional em 20 de março de 2020;

Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;

Considerando 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,

Considerando 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;

Considerando que alguns estados, municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;

Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da **COVID-19**;

Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, incluindo a cloroquina ou a hidroxicloroquina, no âmbito do SUS pelos médicos;

Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

CORONAVÍRUS

COVID-19

Considerando a necessidade de avaliação clínica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco “grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que sofreram aborto ou perda fetal)”;

Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

Considerando que as modificações fisiológicas e os adventos que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

Considerando que não dispomos, até o momento, de tratamento específico para a **COVID-19** em gestantes ou destinado aos pacientes pediátricos;

Considerando que o fosfato de oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

Considerando que diversas instituições, tanto internacionais quanto nacionais, preconizam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut, EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina e concluiu que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

CORONAVÍRUS

COVID - 19

Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gravídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 40 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento.

Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020);

O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**:

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA
COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS
SINAIS OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p><i>Ou</i></p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 		
	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticoide <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO
DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS
SINAIS OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores de 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

CORONAVÍRUS

COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se saturação de oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>		<p>Afastar outras causas de gravidade</p> <p>Avaliar presença de coinfeção bacteriana</p> <p>Considerar realização de TC e exames laboratoriais</p> <p>Avaliar necessidade de internação</p>

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica</p> <p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300mg cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400mg/dia)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>		

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias

+

2 (dois) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/pró-BNP).
4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal)

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de **COVID-19** (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com **COVID-19**.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da **COVID-19**.

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de **COVID-19**. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a **COVID-19**, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/kg) e ácido acetilsalicílico (80mg/kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3-5mg/kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19,
CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS
OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto • Hipotensão

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com ecografia por risco de restrição de crescimento Intra-Uterino. Não há contraindicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticoide - Considerar uso de corticoide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) <p>Difosfato de cloroquina</p> <p>=D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base)</p> <p>=D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina</p> <p>=500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há metanálises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, esclarecendo os possíveis efeitos adversos da medicação.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contraindicações absolutas ao uso da hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatran (reduzir dose de 220mg para 110mg), edoxabana (reduzir dose de 60mg para 30mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.
12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de “tempestade de citocinas”, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticoide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar antocoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispneia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição, conforme necessidade clínica.
16. Investigar e tratar anemia.

17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultrassensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, ureia, glicemia, ferritina, desidrogenase láctica, troponina, CK-MB, pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: eletrocardiograma (ECG) e tomografia computadorizada de tórax.
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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de cloroquina ou hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250mg de difosfato de cloroquina equivale a 150mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25mg/kg.
23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

CORONAVÍRUS

COVID-19

Coordenação

Antônio Élcio Franco Filho (Secretaria Executiva – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Amaldo Correia de Medeiros (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Daniela de Carvalho Ribeiro (Secretaria de Atenção Primária à Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Luiz Otávio Franco Duarte (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Robson Santos da Silva (Secretaria Especial de Saúde Indígena – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Sandra de Castro Barros (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Autoria

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo, SP)
Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)
Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)
Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)
José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)
Juang Horng Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal Dr. Cármino Caricchio – Tatuapé, SP)
Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno-Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)
Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)
Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

Equipe de Apoio Técnico

COE/SE/MS

Revisão Técnica

COE/SE/MS

Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manejo Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da **COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. *Internet*, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. *UpToDate*. *Internet*, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; *et al.* Labor and delivery guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. *Internet*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?-via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na atenção especializada. *Internet*, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/14/Protocolo-de-Manejo-Clinico-para-o-Covid-19.pdf>
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Versão 3. *Internet*, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Guia de vigilância epidemiológica. Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas,*

CORONAVÍRUS

COVID-19

- doença pelo coronavírus 2019, influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
 10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
 11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. *MedRxiv preprint*. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
 12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Medicine*, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
 13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv preprint*, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 15. CHINA. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong province and Health Commission of Guangdong province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
 16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*. Publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
 17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *In-*

- ternational Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105932. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. *Internet*, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
 19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; *et al.* Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. *Internet*, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>
 20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, vol. 57, 2020, p. 279-283. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
 21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; *et al.* Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. *medRxiv preprint*, publicado em Maio, 2020 – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
 22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; *et al.* Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv preprint*, publicado em Maio, 2020 – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
 23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em Março – online, 2020, 105938. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
 24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; *et al.* A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18 (10), 2018, p. 1097–1107. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
 25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; *et al.* Characterization

CORONAVÍRUS COVID - 19

- of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623–30. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo. *Internet*, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>
 27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Abril, 2020. *Internet*, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
 28. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19. *Internet*, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
 29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP*, nº 5, 2019, p.4-5. *Internet*, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
 30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; *et al.* Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
 31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. *Material de Apresentação da Prevent Senior*. *Internet*, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
 32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. *The Centre for Evidence-Based Medicine*. University of Oxford, 2020. *Internet*, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
 33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. *Internet*, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
 34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumo-

- nia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. *Internet*, <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Março, 2020. *Internet*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. Março, 2020. *Internet*, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando hidroxycloquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). *Ensaio Clínicos*. *Internet*, <http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). *Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein*. *Internet*, <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). *Clinical Trials*. *Internet*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv preprint*. Maio, 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
41. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; *et al.* Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. *Internet*, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; *et al.* Low cost anti-retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol 52, 2004, p. 597–598. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv preprint*. Março, 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. *Internet*, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; *et al.* In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264–68. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; *et al.* Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *MedRxiv preprint*, maio de 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymothy A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. *Internet*, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Abril, 2020. *Internet*, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173

CORONAVÍRUS

COVID - 19

52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; *et al.* Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*. Maio, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; *et al.* Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. *MedRxiv preprint*, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>

61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. *Internet*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; *et al.* Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Abril, 2020. *Internet*, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RMAILHO, Alain; *et al.* Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *American Journal of Epidemiology*, 27 de maio de 2020. *Internet*, <https://academic.oup.com/aje/advance-article/doi/10.1093/aje/kwaa093/5847586>
65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. *Internet*, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. *Internet*, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; *et al.* Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; *et al.* Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroqui-

CORONAVÍRUS COVID - 19

- ne. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
- 70.SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomas Z.; *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
- 71.SAVARINO, Andrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
- 72.SAVARINO, Andrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
- 73.SAVARINO, Andrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol 35 (3), 1996, p. 223–32. *Internet*, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
- 74.SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, vol. 12(2), 2020, p. 194. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
- 75.SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; *et al.* Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
- 76.SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; *et al.* Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. *Internet*, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
- 77.SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing

CORONAVÍRUS

COVID - 19

- countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. *Internet*, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento-em-unidade-de-terapia-intensiva-pediatrica/>
83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; *et al.* Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. *Internet*, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Internet*, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social)

85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, vol. 2 (1), 2005, p. 69. *Internet*, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research*, vol. 30, 2020, p. 269–271. *Internet*, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; *et al.* Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 13 de março, 2020. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Disease*. Março, 2020, p. 237. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv preprint*. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*. Abril, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; *et al.* Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Abril, 2020, p. 1-12. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE ASSUNTOS DE SAÚDE E ATOS NORMATIVOS

NOTA n. 00634/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.070255/2020-12

INTERESSADOS: SECRETARIA EXECUTIVA/MS

ASSUNTOS: ATIVIDADE FIM E OUTROS

1. Trata-se de feito remetido a esta Consultoria Jurídica, referente às Notas Informativas nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS e nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, que tratam sobre orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.

2. Inicialmente, cumpre observar que o processo não veio acompanhado de Despacho, bem como não foi encaminhado pelo titular máximo do órgão do Ministério da Saúde, conforme preceitua a Portaria nº 2.500, de 28 de setembro de 2017:

CAPÍTULO V

DA TRAMITAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATOS NORMATIVOS

Art. 11. As propostas de atos normativos devem ser encaminhadas ao Gabinete do Ministro pelos titulares máximos dos órgãos do Ministério da Saúde e de suas entidades vinculadas, com vistas à assinatura, à publicação oficial ou ao encaminhamento à Casa Civil, nos termos do art. 37 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002.

§ 1º Nos casos de proposta de ato normativo *stricto sensu*, é imprescindível a prévia análise da Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde, nos termos do art. 9º, antes de o ato ser encaminhado ao Gabinete do Ministro.

§ 2º Na hipótese de a proposta de ato normativo *stricto sensu* ter sido encaminhada ao Gabinete do Ministro sem a observância do disposto no § 1º, a Divisão de Atos e Publicações Oficiais, ao verificar a ausência de manifestação conclusiva da Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde, encaminhará o processo a essa Consultoria.

§ 3º Na hipótese de ter sido encaminhada ao Gabinete do Ministro proposta de ato normativo que não atenda aos requisitos formais necessários, a Divisão de Atos e Publicações Oficiais devolverá motivadamente o processo ao órgão proponente, para que realize as adequações pertinentes.

Art. 12. O encaminhamento de propostas de atos normativos pelos órgãos proponentes será realizado por meio de processo administrativo eletrônico, nos termos da Portaria nº 900, de 31 de março de 2017, ao qual se anexarão:

I - as notas técnicas e justificativas da proposição; e

II - o projeto do ato normativo.

§ 1º O projeto do ato normativo será anexado, sempre que possível, em formato com conteúdo pesquisável.

§ 2º Nas propostas de atos normativos *stricto sensu* que pretendam alterar ou revogar norma em vigor, o órgão proponente também deverá anexar quadro comparativo que demonstre as alterações entre o texto vigente e o texto proposto.

Art. 13. Antes do encaminhamento de propostas de atos normativos *stricto sensu* à Consultoria Jurídica pelos titulares máximos dos órgãos do Ministério da Saúde e de suas entidades vinculadas, nos termos do § 1º do art. 11, os órgãos proponentes deverão avaliar a conformidade das propostas com o disposto nesta Portaria, especialmente quanto à observância do art. 6º.

Parágrafo único. A Consultoria Jurídica, após emissão da manifestação jurídica, restituirá o processo ao órgão proponente, para adoção das providências necessárias à edição e publicação do ato, consoante disposto no caput do art. 11. *(grifei)*

3. Quanto ao mérito, verifica-se que as Notas Informativas propostas têm como objetivo precípuo a uniformização de informações sobre o manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde. Nesse sentido, trata-se de matéria eminentemente técnica, fundamentada em aspectos de oportunidade e conveniência administrativas.

4. Vale ressaltar que não cabe a este órgão consultivo avaliar e se manifestar quanto ao conteúdo em epígrafe, por se tratar de matéria que escapa às atribuições e *expertise* conferidas às Consultorias Jurídicas junto aos Ministérios, a teor da Lei Complementar nº 73, de 10 de fevereiro de 1993.

5. Ademais, não consta nos autos a demonstração de qualquer dúvida jurídica objetivada, de forma que também não se justifica a atuação da Consultoria Jurídica nesta oportunidade.

6. Se o órgão assessorado necessitar utilizar-se da previsão constante no **art. 11, inciso V, da LC 73/93** (*"assistir a autoridade assessorada no controle interno da legalidade administrativa dos*

atos a serem por ela praticados ou já efetivados, e daqueles oriundos de órgão ou entidade sob sua coordenação jurídica”), recomenda-se provocar a consultoria jurídica, sendo imprescindível expor, em suas consultas, a dúvida jurídica determinada, a ser dirimida ou aclarada pela assessoria jurídica.

7. Por oportuno, caso se tratasse de proposição de edição de ato normativo, caberia ao Consultente redigir a minuta da proposta, acompanhada da devida motivação, nos termos do art. 50 da Lei nº 9.784/99, e encaminhá-la a esta Consultoria para que procedesse à análise jurídica. Contudo, este não parece ser o caso dos autos.

8. Diante do exposto, considerando que se trata de matéria eminentemente técnica, **não havendo dúvida jurídica a ser respondida por esta Consultoria neste momento**, solicito ao Apoio deste órgão jurídico para que devolva os autos ao Consultente para conhecimento e providências cabíveis.

À consideração superior.

Brasília, 22 de junho de 2020.

MARCILÂNDIA ARAÚJO
ADVOGADA DA UNIÃO
COORDENADORA-GERAL DE ASSUNTOS DE SAÚDE E ATOS NORMATIVOS

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000070255202012 e da chave de acesso cc55fe46

Documento assinado eletronicamente por MARCILÂNDIA DE FATIMA ARAUJO, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 446750851 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): MARCILÂNDIA DE FATIMA ARAUJO. Data e Hora: 22-06-2020 11:35. Número de Série: 17318121. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv5.



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE ASSUNTOS DE SAÚDE E ATOS NORMATIVOS

NOTA n. 00634/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.070255/2020-12

INTERESSADOS: SECRETARIA EXECUTIVA/MS

ASSUNTOS: ATIVIDADE FIM E OUTROS

1. Trata-se de feito remetido a esta Consultoria Jurídica, referente às Notas Informativas nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS e nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, que tratam sobre orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.

2. Inicialmente, cumpre observar que o processo não veio acompanhado de Despacho, bem como não foi encaminhado pelo titular máximo do órgão do Ministério da Saúde, conforme preceitua a Portaria nº 2.500, de 28 de setembro de 2017:

CAPÍTULO V

DA TRAMITAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATOS NORMATIVOS

Art. 11. As propostas de atos normativos devem ser encaminhadas ao Gabinete do Ministro pelos titulares máximos dos órgãos do Ministério da Saúde e de suas entidades vinculadas, com vistas à assinatura, à publicação oficial ou ao encaminhamento à Casa Civil, nos termos do art. 37 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002.

§ 1º Nos casos de proposta de ato normativo *stricto sensu*, é imprescindível a prévia análise da Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde, nos termos do art. 9º, antes de o ato ser encaminhado ao Gabinete do Ministro.

§ 2º Na hipótese de a proposta de ato normativo *stricto sensu* ter sido encaminhada ao Gabinete do Ministro sem a observância do disposto no § 1º, a Divisão de Atos e Publicações Oficiais, ao verificar a ausência de manifestação conclusiva da Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde, encaminhará o processo a essa Consultoria.

§ 3º Na hipótese de ter sido encaminhada ao Gabinete do Ministro proposta de ato normativo que não atenda aos requisitos formais necessários, a Divisão de Atos e Publicações Oficiais devolverá motivadamente o processo ao órgão proponente, para que realize as adequações pertinentes.

Art. 12. O encaminhamento de propostas de atos normativos pelos órgãos proponentes será realizado por meio de processo administrativo eletrônico, nos termos da Portaria nº 900, de 31 de março de 2017, ao qual se anexarão:

I - as notas técnicas e justificativas da proposição; e

II - o projeto do ato normativo.

§ 1º O projeto do ato normativo será anexado, sempre que possível, em formato com conteúdo pesquisável.

§ 2º Nas propostas de atos normativos *stricto sensu* que pretendam alterar ou revogar norma em vigor, o órgão proponente também deverá anexar quadro comparativo que demonstre as alterações entre o texto vigente e o texto proposto.

Art. 13. Antes do encaminhamento de propostas de atos normativos *stricto sensu* à Consultoria Jurídica pelos titulares máximos dos órgãos do Ministério da Saúde e de suas entidades vinculadas, nos termos do § 1º do art. 11, os órgãos proponentes deverão avaliar a conformidade das propostas com o disposto nesta Portaria, especialmente quanto à observância do art. 6º.

Parágrafo único. A Consultoria Jurídica, após emissão da manifestação jurídica, restituirá o processo ao órgão proponente, para adoção das providências necessárias à edição e publicação do ato, consoante disposto no caput do art. 11. *(grifei)*

3. Quanto ao mérito, verifica-se que as Notas Informativas propostas têm como objetivo precípuo a uniformização de informações sobre o manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde. Nesse sentido, trata-se de matéria eminentemente técnica, fundamentada em aspectos de oportunidade e conveniência administrativas.

4. Vale ressaltar que não cabe a este órgão consultivo avaliar e se manifestar quanto ao conteúdo em epígrafe, por se tratar de matéria que escapa às atribuições e *expertise* conferidas às Consultorias Jurídicas junto aos Ministérios, a teor da Lei Complementar nº 73, de 10 de fevereiro de 1993.

5. Ademais, não consta nos autos a demonstração de qualquer dúvida jurídica objetivada, de forma que também não se justifica a atuação da Consultoria Jurídica nesta oportunidade.

6. Se o órgão assessorado necessitar utilizar-se da previsão constante no **art. 11, inciso V, da LC 73/93** (*“assistir a autoridade assessorada no controle interno da legalidade administrativa dos atos a serem por ela praticados ou já efetivados, e daqueles oriundos de órgão ou entidade sob sua coordenação jurídica”*), **recomenda-se provocar a consultoria jurídica, sendo imprescindível expor, em suas consultas, a dúvida jurídica determinada, a ser dirimida ou aclarada pela assessoria jurídica.**

7. Por oportuno, caso se tratasse de proposição de edição de ato normativo, caberia ao Consulente redigir a minuta da proposta, acompanhada da devida motivação, nos termos do art. 50 da Lei nº 9.784/99, e encaminhá-la a esta Consultoria para que procedesse à análise jurídica. Contudo, este não parece ser o caso dos autos.

8. Diante do exposto, considerando que se trata de matéria eminentemente técnica, **não havendo dúvida jurídica a ser respondida por esta Consultoria neste momento**, solicito ao Apoio deste órgão jurídico para que devolva os autos ao Consulente para conhecimento e providências cabíveis.

À consideração superior.

Brasília, 22 de junho de 2020.

MARCILÂNDIA ARAÚJO
ADVOGADA DA UNIÃO
COORDENADORA-GERAL DE ASSUNTOS DE SAÚDE E ATOS NORMATIVOS

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000070255202012 e da chave de acesso cc55fe46

Documento assinado eletronicamente por MARCILÂNDIA DE FATIMA ARAUJO, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 446750851 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): MARCILÂNDIA DE FATIMA ARAUJO. Data e Hora: 22-06-2020 11:35. Número de Série: 17318121. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv5.



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
GABINETE DA CONSULTORIA JURÍDICA

ESPLANADA DOS MINISTÉRIOS, BLOCO G, EDIFÍCIO SEDE, 6º ANDAR, BRASÍLIA/DF, CEP 70058-900

DESPACHO n. 02823/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.070255/2020-12

INTERESSADA: Secretaria-Executiva - SE/MS.

ASSUNTO: Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.

1. Aprovo a NOTA n. 00634/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU, de 22/06/2020, da lavra da Coordenadora-Geral de Assuntos de Saúde e Atos Normativos, Advogada da União Marcilândia de Fátima Araújo, adotando seus fundamentos e conclusões.

2. Ao Apoio Administrativo desta Consultoria Jurídica, para que:

- **a)** junte as presentes manifestações ao sistema SEI e encaminhe os autos virtuais ao Gabinete da Secretaria Executiva - GAB/SE/MS, para ciência e demais providências que entender cabíveis; e
- **b)** archive o processo em epígrafe no sistema SAPIENS.

Brasília, 22 de junho de 2020.

JAILOR CAPELOSSI CARNEIRO

Advogado da União

Consultor Jurídico Adjunto do Ministério da Saúde

Portaria CONJUR/MS n. 2, de 11/12/2019, publicada no boletim de serviço n. 50 de 16/12/2019

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <http://sapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000070255202012 e da chave de acesso cc55fe46

Documento assinado eletronicamente por JAILOR CAPELOSSI CARNEIRO, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 446850722 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): JAILOR CAPELOSSI CARNEIRO. Data e Hora: 22-06-2020 14:17. Número de Série: 22817. Emissor: Autoridade Certificadora da Presidência da República v5.



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

NOTA INFORMATIVA Nº 14/2020-SE/GAB/SE/MS

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO
MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-
19***

**Esta NOTA INFORMATIVA substitui a Nota Informativa nº 11/2020-
SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informativa
nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020.**

SUMÁRIO

1. Apresentação.
2. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da COVID-19.
3. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da COVID-19.
4. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da COVID-19.
5. Notas Explicativas.
6. Referências Bibliográficas.

1. APRESENTAÇÃO

1. Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;
2. Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;
3. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020;
4. Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;
5. Considerando 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. Considerando 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. Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;
8. Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);
9. Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da **COVID-19**;
10. Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;
11. Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, incluindo a cloroquina ou a hidroxicloroquina, no âmbito do SUS pelos médicos;
12. Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

13. Considerando a necessidade de avaliação clínica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;
14. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco "Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)";
15. Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;
16. Considerando que as modificações fisiológicas e os advenços que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;
17. Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;
18. Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;
19. Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;
20. Considerando que não dispomos, até o momento, de tratamento específico para a COVID-19 em gestantes ou destinado aos pacientes pediátricos;
21. Considerando que o fosfato de Oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;
22. Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;
23. Considerando que diversas instituições, tanto internacionais quanto nacionais, preconizam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de **COVID-19**;
24. Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut - EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina, e concluíram que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;
25. Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gravídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 40 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;
26. Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;
27. Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;
28. Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;
29. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento;
30. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020);
31. O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**.

2. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> Anosmia Ageusia Coriza Diarreia Dor abdominal Febre Mialgia Tosse Fadiga Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente + febre persistente diária ou Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	<p>Considerar a Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> Afastar outras causas de gravidade Avaliar presença de infecção bacteriana Considerar imunoglobulina humana Considerar anticoagulação Considerar corticoterapia <p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
---	------------------------	-------------------------	------------------------

SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>
---------------------------------	---

3. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</p>	<p>Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

Orientação para prescrição em PACIENTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
---	------------------------	-------------------------	------------------------

PEDIÁTRICOS		
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se Saturação de Oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.	
	Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza	Afastar outras causas de gravidade Avaliar presença de coinfeção bacteriana Considerar realização de TC e exames laboratoriais Avaliar necessidade de internação

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	Internação Hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza		

Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

- Definição de caso provável segundo a OMS:**

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias

+

Dois (2) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/próBNP).
4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana,

síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de **COVID-19** (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com **COVID-19**.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica, com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da **COVID-19**.

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de **COVID-19**. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno, durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a **COVID-19**, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/Kg) e ácido acetil-salicílico (80 mg/Kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3 – 5 mg/Kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

4. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19 CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none">• Anosmia• Ageusia• Coriza• Diarreia• Dor abdominal• Febre• Mialgia• Tosse• Fadiga• Cefaleia	<ul style="list-style-type: none">• Tosse persistente + febre persistente diária ou• Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou• Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente:• Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto• Hipotensão

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (Pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com Ecografia por risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino. Não há contra-indicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	Internação Hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide - Considerar uso de corticóide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se Síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

5. NOTAS EXPLICATIVAS

- Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou de pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, esclarecendo os possíveis efeitos adversos da medicação.
- O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
- Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
- São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.
- Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.

6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatрана (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.
8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.
12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de "tempestade de citocinas", considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.
16. Investigar e tratar anemia.
17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, Desidrogenase Lática, troponina, CK-MB, Pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.
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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de Cloroquina ou Hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250 mg de Difosfato de Cloroquina equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25 mg/Kg.
23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial

(corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

25. No âmbito do enfrentamento à pandemia, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) produz sínteses de evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde. Desta forma, cabe destacar que produz os INFORMES DIÁRIOS DE EVIDÊNCIAS - COVID-19 com o objetivo de informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, os informes apresentam uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros). Os informes são elaborados desde 06 de abril de 2020. Até o momento, foram produzidos 71 informes, o que corresponde a um total de mais de 1000 artigos analisados. Os informes podem ser consultados em <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor>. As evidências sobre prevenção e tratamento da COVID-19 são objeto de constante monitoramento desse Departamento, pois trata-se de informação crucial no enfrentamento da pandemia.
26. Em cumprimento à decisão proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, conforme Parecer de Força Executória nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, de 03/07/2020 (<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/decisao-judicial.pdf>) são partes integrantes do presente documento:

I) Ofício nº 69/2020/VICE-PRES GESTÃO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ, de 08/06/2020 :

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/OFICIO-69-2020-VICE-PRES-GESTAO-DESENVOL-INSTITUCIONAL-FIOCRUZ.pdf>

II) Nota Técnica nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 05/06/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/NOTA-TECNICA-102-2020-SEI-GADIP-CG-ANVISA.pdf>

Coordenação

Antônio Elcio Franco Filho (Secretaria Executiva - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Arnaldo Correia de Medeiros (Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Daniela de Carvalho Ribeiro (Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Substituta - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Luiz Otávio Franco Duarte (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Robson Santos da Silva (Secretaria Especial de Saúde Indígena - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Sandra de Castro Barros (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Substituta - Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Autoria

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES - São Paulo)

Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza - Fortaleza, CE)

Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública - Governo do Estado de Roraima)

Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde - Brasília, DF)

João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES - Brasília, DF)

José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira - São Paulo, SP)

Juang Hornig Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira - São Paulo, SP; Hospital Municipal "Dr. Carmino Caricchio" - Tatuapé, SP)

Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde - Brasília, DF)

Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB - Brasília, DF)

Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

Equipe de Apoio Técnico

COE/SE/MS

Revisão Técnica

COE/SE/MS

Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

6. REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. Internet, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. UpToDate. Internet, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Internet, <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/14/Protocolo-de-Manejo-Cl-nico-para-o-Covid-19.pdf>
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Versão 3. Internet, <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas

10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. MedRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. HIV Medicine, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
15. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Disease Society, publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; et al. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. Internet, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>
20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. Lancet Infectious Diseases, vol. 18 (10), 2018, p. 1097-1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>

25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623-30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. **ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo.** Internet, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-matema-obstetrica/covid19-embarazo.html>
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
28. **FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19.** Internet, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, nº 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173-81. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Internet, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaio Clínicos. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. Internet, <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). *Clinical Trials*. Internet, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a

- multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint, publicado em maio - online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
41. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, vol. 267 (3), 1997, p. 727-48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
 42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
 43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol 52, 2004, p. 597-598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
 44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
 45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
 46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264-68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
 47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir-Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. MedRxiv preprint, maio de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
 48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymotheny A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538-4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
 49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635-649. Internet, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
 50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
 51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv, publicado em abril - online, 2020. Internet, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
 52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
 53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
 54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
 55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. Preprints, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
 56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and

- other amines as antiviral agents. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Medicine and Infectious Disease, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
 58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
 59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? Lancet Infectious Diseases, vol. 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
 60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. MedRxiv preprint, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>
 61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. HIV Medicine, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
 62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. International Journal of Gynecology and Obstetrics, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
 63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. The New England Journal of Medicine, vol. 318 (1), 1988, p. 1–6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
 64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. American Journal of Epidemiology, 27 de maio de 2020. Internet, <https://academic.oup.com/aje/advance-article/doi/10.1093/aje/kwaa093/5847586>
 65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
 66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. Internet, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
 67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Internet, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
 68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. Thrombosis and Haemostasis, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
 69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, p. 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
 70. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA, vol. 323 (18), 2020, p. 1824–1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>

71. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
72. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
73. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 35 (3), 1996, p. 223-32. Internet, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
74. SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, vol. 12(2), 2020, p. 194. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
75. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149-56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
76. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. Internet, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
77. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. Internet, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento-em-unidade-de-terapia-intensiva-pediatica/>
83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv preprint*, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social)
85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On

COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal, vol. 2 (1), 2005, p. 69. Internet, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Internet, <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, china. JAMA Internal Medicine, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março – online, 2020, ciaa 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. Publicado em abril – online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 16/07/2020, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 16/07/2020, às 16:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raphael Camara Medeiros Parente, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde**, em 16/07/2020, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 16/07/2020, às 18:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Otavio Franco Duarte, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 16/07/2020, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson Santos da Silva, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena**, em 16/07/2020, às 21:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário(a)-Executivo**, em 16/07/2020, às 22:00, conforme horário



oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015775568** e o código CRC **75FF876C**.

Brasília, 15 de julho de 2020.

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12

SEI nº 0015775568

***EM SUBSTITUIÇÃO A NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, QUE SUBSTITUIU A NOTA INFORMATIVA Nº 09/2020-SE/GAB/SE/MS PARA INCLUSÃO DO ITEM 26 NAS NOTAS EXPLICATIVAS, EM CUMPRIMENTO À DECISÃO JUDICIAL PROFERIDA NOS AUTOS DA AÇÃO CIVIL PÚBLICA nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, DA 15ª VARA FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, CONFORME PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA Nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, DE 03/07/2020.**

CORONAVÍRUS **COVID-19**

ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



NOTA INFORMATIVA Nº14/2020- SE/GAB/SE/MS DE 15 DE JULHO DE 2020

Esta NOTA INFORMATIVA substitui a Nota Informativa nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020.

SUMÁRIO

1 – Apresentação	3
2 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da COVID-19	6
3 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da COVID-19	10
4 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da COVID-19	17
5 – Notas Explicativas.....	21
6 – Referências Bibliográficas	28

APRESENTAÇÃO

Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;

Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional em 20 de março de 2020;

Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;

Considerando 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,

Considerando 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;

Considerando que alguns estados, municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;

Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da **COVID-19**;

Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, incluindo a cloroquina ou a hidroxicloroquina, no âmbito do SUS pelos médicos;

Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

Considerando a necessidade de avaliação clínica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco “grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que sofreram aborto ou perda fetal)”;

Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

Considerando que as modificações fisiológicas e os adventos que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

Considerando que não dispomos, até o momento, de tratamento específico para a **COVID-19** em gestantes ou destinado aos pacientes pediátricos;

Considerando que o fosfato de oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

Considerando que diversas instituições, tanto internacionais quanto nacionais, preconizam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de **COVID-19**;

Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut, EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina e concluiu que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

CORONAVÍRUS

COVID - 19

Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gravídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 1940 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento.

Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020);

O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**:

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA
COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS
SINAIS OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 		
	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticoide <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO
DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS
SINAIS OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores de 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

CORONAVÍRUS

COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se saturação de oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	<p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>		<p>Afastar outras causas de gravidade</p> <p>Avaliar presença de coinfeção bacteriana</p> <p>Considerar realização de TC e exames laboratoriais</p> <p>Avaliar necessidade de internação</p>

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica</p> <p>Cloroquina base 6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300mg cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400mg/dia)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>		

Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias

+

2 (dois) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/pró-BNP).
4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).
5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal)

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de **COVID-19** (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com **COVID-19**.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da **COVID-19**.

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de **COVID-19**. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a **COVID-19**, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/kg) e ácido acetilsalicílico (80mg/kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3-5mg/kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

**ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA
MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE
GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19,
CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS
OU SINTOMAS**

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome respiratória aguda grave – síndrome gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto • Hipotensão

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com ecografia por risco de restrição de crescimento intrauterino. Não há contraindicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticoide - Considerar uso de corticoide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) <p>Difosfato de cloroquina</p> <p>=D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base)</p> <p>=D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina</p> <p>=500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há metanálises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, demonstrando os possíveis efeitos adversos da medicação.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contraindicações absolutas ao uso da hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatran (reduzir dose de 220mg para 110mg), edoxabana (reduzir dose de 60mg para 30mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.
12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de “tempestade de citocinas”, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticoide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar antocoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispneia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição, conforme necessidade clínica.
16. Investigar e tratar anemia.

17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultrassensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, ureia, glicemia, ferritina, desidrogenase láctica, troponina, CK-MB, pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: eletrocardiograma (ECG) e tomografia computadorizada de tórax.
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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de cloroquina ou hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250mg de difosfato de cloroquina equivale a 150mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25mg/kg.
23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

25.No âmbito do enfrentamento à pandemia, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) produz sínteses de evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde. Desta forma, cabe destacar que os INFORMES DIÁRIOS DE EVIDÊNCIAS – COVID-19 têm o objetivo de informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, os informes apresentam uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros). Os informes são elaborados desde 6/4/2020. Até o momento, foram produzidos 71 informes, o que corresponde a um total de mais de 1.000 artigos analisados. Os informes podem ser consultados em <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor>. As evidências sobre prevenção e tratamento da COVID-19 são objeto de constante monitoramento desse Departamento, pois trata-se de informação crucial no enfrentamento da pandemia.

26.Em cumprimento à decisão proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, conforme Parecer de Força Executória nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, de 3/7/2020 <http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/decisao-judicial.pdf>, são partes integrantes do presente documento:

I) Ofício nº 69/2020/VICE-PRES GESTÃO DESENVOL. INSTITUCIONAL/FIOCRUZ, de 8/6/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/OFICIO-69-2020-VICE-PRES-GESTAO-DESENVOL-INSTITUCIONAL-FIOCRUZ.pdf>

II) Nota Técnica nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 5/6/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/NOTA-TECNICA-102-2020-SEI-GADIP-CG-ANVISA.pdf>

Coordenação

Antônio Élcio Franco Filho (Secretaria Executiva – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Amaldo Correia de Medeiros (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Daniela de Carvalho Ribeiro (Secretaria de Atenção Primária à Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Luiz Otávio Franco Duarte (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Robson Santos da Silva (Secretaria Especial de Saúde Indígena – Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Vania Cristina Canuto Santos (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Autoria

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo, SP)
Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)
Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)
Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)
José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)
Juang Horng Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal Dr. Cármino Caricchio – Tatuapé, SP)
Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno-Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)
Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)
Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)
Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

Equipe de Apoio Técnico

COE/SE/MS

Revisão Técnica

COE/SE/MS

Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manejo Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da **COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. *Internet*, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. *UpToDate*. *Internet*, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; *et al.* Labor and delivery guidance for COVID-19. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. *Internet*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?-via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na atenção especializada. *Internet*, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/14/Protocolo-de-Manejo-CI--nico-para-o-Covid-19.pdf>
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Versão 3. *Internet*, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Guia de vigilância epidemiológica. Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Vigilância integrada de síndromes respiratórias agudas,*

- doença pelo coronavírus 2019, influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: *Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
 10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
 11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. *MedRxiv preprint*. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
 12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Medicine*, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
 13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University*, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv preprint*, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 15. CHINA. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong province and Health Commission of Guangdong province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
 16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*. Publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
 17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *In-*

- ternational Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105932. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. *Internet*, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
 19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; *et al.* Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. *Internet*, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>
 20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, vol. 57, 2020, p. 279-283. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
 21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; *et al.* Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. *medRxiv preprint*, publicado em Maio, 2020 – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
 22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; *et al.* Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv preprint*, publicado em Maio, 2020 – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
 23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em Março – online, 2020, 105938. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
 24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; *et al.* A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18 (10), 2018, p. 1097–1107. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
 25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; *et al.* Characterization

- of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623–30. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo. *Internet*, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Abril, 2020. *Internet*, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
28. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19. *Internet*, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP*, nº 5, 2019, p.4-5. *Internet*, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; *et al.* Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. *Material de Apresentação da Prevent Senior*. *Internet*, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. *The Centre for Evidence-Based Medicine*. University of Oxford, 2020. *Internet*, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. *Internet*, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumo-

- nia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. *Internet*, <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Março, 2020. *Internet*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. Março, 2020. *Internet*, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando hidroxycloquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). *Ensaio Clínicos*. *Internet*, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). *Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein*. *Internet*, <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). *Clinical Trials*. *Internet*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv preprint*. Maio, 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
41. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; *et al.* Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. *Internet*, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; *et al.* Low cost anti-retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol 52, 2004, p. 597–598. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv preprint*. Março, 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416–3421. *Internet*, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; *et al.* In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264–68. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; *et al.* Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *MedRxiv preprint*, maio de 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymotheny A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. *Internet*, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. Abril, 2020. *Internet*, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173

52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Publicado online, 2019. *Internet*, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. *Internet*, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. *Internet*, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; *et al.* Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. *Internet*, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*. Maio, 2020. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. *Internet*, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; *et al.* Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol 5 (3), 2005, p. 184–88. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. *MedRxiv preprint*, 12 de junho de 2020. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>

61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. *Internet*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; *et al.* Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Abril, 2020. *Internet*, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RMAILHO, Alain; *et al.* Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *American Journal of Epidemiology*, 27 de maio de 2020. *Internet*, <https://academic.oup.com/aje/advance-article/doi/10.1093/aje/kwaa093/5847586>
65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. *Internet*, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. *Internet*, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; *et al.* Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; *et al.* Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroqui-

- ne. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
- 70.SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomas Z.; *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
- 71.SAVARINO, Andrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
- 72.SAVARINO, Andrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
- 73.SAVARINO, Andrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol 35 (3), 1996, p. 223–32. *Internet*, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
- 74.SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, vol. 12(2), 2020, p. 194. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
- 75.SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; *et al.* Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
- 76.SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; *et al.* Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. *Internet*, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
- 77.SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing

- countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. *Internet*, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistemica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. *Internet*, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento-em-unidade-de-terapia-intensiva-pediatrica/>
83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; *et al.* Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. *Internet*, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Internet*, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social)

85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, vol. 2 (1), 2005, p. 69. *Internet*, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research*, vol. 30, 2020, p. 269–271. *Internet*, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; *et al.* Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 13 de março, 2020. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Disease*. Março, 2020, p. 237. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv preprint*. *Internet*, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*. Abril, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; *et al.* Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. Abril, 2020, p. 1-12. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



...ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
PROCURADORIA-GERAL FEDERAL
PROCURADORIA FEDERAL JUNTO À FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
COORDENAÇÃO DE CONSULTORIA E CONTENCIOSO
AVENIDA BRASIL, Nº 4365 - MANGUINHOS - RIO DE JANEIRO / RJ - CEP.: 21045-900 - TEL.: (021) 3885-1667

OFÍCIO-CIRCULAR n. 00011/2020/CCC/PFFIOCRUZ/PGF/AGU

Rio de Janeiro, 05 de junho de 2020.

À Presidência da Fundação Oswaldo Cruz, Vice-Presidência de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde, Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde e ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI.

NUP: 00412.019853/2020-25 (REF. 5030353-65.2020.4.02.5101)

INTERESSADOS: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

REF.: MANDADO Nº 510003008644 - DESPACHO n. 00660/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU - AÇÃO CIVIL PÚBLICA Nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ - SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE x UNIÃO

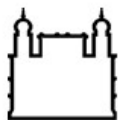
ASSUNTOS: COVID-19. INFORMAÇÕES AO JUÍZO.

1. A Procuradoria Regional Federal da 2ª Região, através do Despacho acima informado, e o Juízo da 15ª Vara Federal da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, determinam que a Fundação Oswaldo Cruz " ... esclareça e disponibilize, em 72 horas, a data da divulgação da Nota Técnica "Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19" em seu sítio eletrônico, devendo ainda esclarecer acerca da compatibilidade/adequação de suas orientações com aquelas traçadas pela Organização Mundial de Saúde, bem como com as **ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID19**".
2. Seguem, em anexo, cópias do Processo Judicial (inclusive a sua inicial), Mandado e Decisão do Juízo, e Despacho da PRF2R.
3. Roga-se, por conta de prazo fixado pelo Juízo e pela urgência que é própria do assunto em tela, o **atendimento em 72 (setenta e duas) horas**.

Atenciosamente,

MARCOS ALENCAR MARTINS FRIACA
PROCURADOR FEDERAL

Documento assinado eletronicamente por MARCOS ALENCAR MARTINS FRIACA, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 438659798 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): MARCOS ALENCAR MARTINS FRIACA. Data e Hora: 05-06-2020 17:20. Número de Série: 1964187994371342045. Emissor: AC SERASA RFB v5.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Presidência

OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 08 de junho de 2020.

Ao Senhor

Marcos Alencar Martins Friaça

Coordenador de Consultoria e Contencioso

Procuradoria Federal Fiocruz

Av. Brasil, 4365, Manguinhos

21045-900 Rio de Janeiro. RJ

Assunto: **OFÍCIO-CIRCULAR n. 00011/2020/CCC/PFFIOCRUZ/PGF/AGU**

NUP: 00412.019853/2020-25 (REF. 5030353-65.2020.4.02.5101)

Prezado Coordenador,

1. Em resposta ao ofício em referência, venho atender ao determinado pela justiça federal no que se refere à Fundação Oswaldo Cruz:

i. quanto à data da divulgação da Nota Técnica "Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19: foi publicada em 07/04/2020, às 15:42.

ii. quanto ao esclarecimento acerca da compatibilidade/adequação de suas orientações com aquelas traçadas pela Organização Mundial de Saúde, bem como com as orientações do Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19: a nota em questão, no momento da sua publicação, era convergente com as orientações prestadas pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde, conforme Nota Informativa Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS.

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **JULIANO DE CARVALHO LIMA, Analista de Gestão em Saúde**, em 08/06/2020, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.fiocruz.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0115280** e o código CRC **B3889526**.

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos Rio de Janeiro – RJ – Brasil - CEP 21040-90

Tel: (55) (21) 3885-1616/1643/1644/1663 – PABX

E-mail: presidencia@fiocruz.br gabinete@fiocruz.br<http://www.fiocruz.br>

Referência: Caso resposta este Ofício, indicar expressamente o Processo nº 25380.001216/2020-48

SEI nº 0115280

**NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA**

Processo nº 25351.918765/2020-09

Resposta ao OFÍCIO nº 5580/2020, enviado pelo Ministério Público Federal com solicitação de informações complementares às requeridas por meio do OFÍCIO nº 5388/2020

1. Relatório

Cuida a presente Nota Técnica da consolidação das informações prestadas pelas unidades organizacionais da Anvisa afetas ao tema apresentado no OFÍCIO nº 5388/2020, enviado pelo Ministério Público Federal referente aos Procedimentos n. 1.34.001.001867/2020-91, 1.30.001.001213/2020-14, 1.30.001.001993/2020-94 e 1.35.000.000306/2020-47.

Visando facilitar o manuseio das informações consolidaremos na presente Nota Técnica a manifestação sobre todos os quesitos encaminhados nos dois Ofícios supramencionados, conforme descrito abaixo:

a) Se a NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS passou por prévia apreciação e aprovação da ANVISA;

b) Se houve por parte da ANVISA a verificação de conformidade do uso do medicamento discriminado na NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS por meio de comprovação científica, reconhecendo-o como “seguro e eficaz para o uso a que se propõe” (Lei 6.360/76, art. 16, II); Em caso afirmativo, a remessa da documentação respectiva;

c) Como será realizado o acompanhamento da aplicação da NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS e o monitoramento do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 no que concerne aos critérios para o diagnóstico da doença, tratamento preconizado, medicamentos, mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e constatação dos resultados terapêuticos, inclusive de surgimento de intolerâncias e reações adversas importantes;

d) Se existe demanda para registro/autorização da comercialização e uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 e em que estágio se encontra e se está sendo avaliado o risco sanitário envolvido na sua utilização para tal patologia; se já foi solicitado o registro/autorização da comercialização e uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 e na hipótese de indeferimento quais os motivos que levaram à negativa do pedido;

e) se já foi(ram) divulgado(s) o(s) resultado(s) dos estudos que foi(ram) autorizado(s) pela ANVISA, ainda na vigência da NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020DAF/SCTIE/MS, acerca da eficácia da cloroquina e hidroxicloroquina para Covid-19, necessários para que essa Agência possa concluir quanto à segurança e à eficácia desses medicamentos no tratamento da Covid-19 (http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-a-liberacao-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/219201?inheritRedirect=false);

f) se no cenário da pandemia, foi autorizado pela ANVISA o uso precoce (sintomas leves e moderados) da cloroquina e hidroxicloroquina para Covid-19, indicando os estudos técnicos e evidências científicas para tanto suficiente.

2. Análise

Desde o surgimento da Covid-19 os profissionais de saúde assim como os governos de diversos países têm buscado encontrar um medicamento que se mostre efetivo para o tratamento da nova doença.

Vários estudos têm sido realizados, muitos deles questionados pela comunidade científica por apresentarem falhas metodológicas que comprometem ou põem em dúvida os resultados encontrados.

O papel da Anvisa como Agência Reguladora consiste em avaliar e aprovar os medicamentos a serem usados pela população quando comprovada sua qualidade, segurança e eficácia para a patologia que pretenda tratar.

A aprovação ocorre após a análise de toda a documentação técnica e estudos submetidos pela empresa, pública ou privada, interessada em distribuir o medicamento no Brasil.

Para a inclusão de nova indicação terapêutica como é o caso da cloroquina e hidroxiclороquina, uma etapa anterior à solicitação de registro é o pedido de anuência para ensaio clínico, que pode ser requerido. Nesses estudos, realizados de acordo com protocolos internacionalmente reconhecidos e aprovados por comissão de ética do sistema CEP/CONEP, são definidas a posologia, as contraindicações, entre outros aspectos farmacológicos para a nova indicação terapêutica.

Diante disso informamos que, até o momento, os seguintes estudos clínicos foram aprovados pela Anvisa visando o tratamento da COVID-19 (atualizado em 26/05/2020):

MEDICAMENTO	EMPRESA	ENSAIO CLÍNICO
Hidroxiclороquina + Azitromicina	EMS	Estudo fase III, aberto, controlado, de uso de hidroxiclороquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes leves a moderados com infecção pelo novo coronavírus
Hidroxiclороquina + Azitromicina	EMS	Estudo fase III, aberto, controlado, de uso de hidroxiclороquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes graves com infecção pelo novo coronavírus
Galidesivir	PPD do Brasil	Estudo Fase IB, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19
Dexametasona	ACHÉ	Estudo fase III, aberto, controlado, randomizado de uso de dexametasona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19
Nitazoxanida	FARMOQUÍMICA	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado moderado
Hidroxiclороquina + Azitromicina	EMS	Estudo clínico randomizado, pragmático, duplo-cego, controlado por placebo avaliando Hidroxiclороquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou provável de COVID-19
Hidroxiclороquina + Azitromicina	EUROFARMA	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-COV-2.
KEVZARA®	SANOFI	Estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID19.

Nenhum desses estudos foi concluído e, até o momento, recebemos somente o pedido de registro da Nitazoxanida para tratamento da COVID-19. O pedido está sendo analisado enquanto o estudo é concluído.

Superados tais esclarecimentos passamos a resposta aos quesitos enviados:

a) Se a NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS passou por prévia apreciação e aprovação da ANVISA;

Resposta: A Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos não participou da elaboração ou avaliou previamente a NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS.

b) Se houve por parte da ANVISA a verificação de conformidade do uso do medicamento discriminado na NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS por meio de comprovação científica, reconhecendo-o como “seguro e eficaz para o uso a que se propõe” (Lei 6.360/76, art. 16, II); Em caso afirmativo, a remessa da documentação respectiva;

Resposta: Os medicamentos citados na NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS publicada pelo Ministério da Saúde são registrados na Anvisa para outras indicações terapêuticas, portanto sua utilização no tratamento da COVID-19, configura uso *off label* e não foi avaliada pela Anvisa.

O Conselho Federal de Medicina se manifestou sobre o uso *off label* de medicamentos no Parecer CFM nº 2/2016, consultado em 28/05/2020 no seguinte endereço http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CFM/2016/2_2016.pdf. De acordo com o referido Parecer:

“Os procedimentos médicos *off label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos e correm por conta de cada médico que o prescreve ou executa.

Ao CRM/CFM compete julgar os insucessos sob a ótica do risco a que o médico submeteu seu paciente.”

c) Como será realizado o acompanhamento da aplicação da NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS e o monitoramento do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 no que concerne aos critérios para o diagnóstico da doença, tratamento preconizado, medicamentos, mecanismos de controle clínico e o acompanhamento e constatação dos resultados terapêuticos, inclusive de surgimento de intolerâncias e reações adversas importantes;

Resposta: As notificações de eventos adversos relacionadas ao uso dos medicamentos contendo os princípios ativos hidroxicloroquina e cloroquina durante o tratamento da COVID-19 são avaliadas pela GFARM em até um dia útil após o seu recebimento através dos sistemas eletrônicos disponibilizados pela Anvisa;

Além disso, uma pasta denominada "Monitoramento COVID-19", presente na pasta pública da GFARM, é alimentada semanalmente com as planilhas de dados extraídos do sistema VigiMed;

Para coletar informações complementares acerca do quadro do paciente no acompanhamento das notificações supracitadas, a GFARM volta a entrar em contato com os notificadores, via e-mail, 30 dias após a data inicial do relato, uma vez que os pacientes ficam em média 15 dias internados em UTI e ainda passam mais alguns dias em leito comum. A seguir é exemplificada a mensagem enviada aos notificadores:

“Prezado notificador,

Agradecemos seu esforço e comprometimento em notificar os eventos adversos relacionados ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina para o tratamento do novo coronavírus humano (SARS-CoV-2, Covid 19).

Diante do uso off-label neste grave quadro de saúde pública, a Anvisa tem realizado um especial monitoramento desses medicamentos. Por essa razão, solicitamos algumas informações adicionais relacionadas à notificação XXXXXX:

1- Aba "Reação"

-Qual foi o desfecho e a gravidade das reações adversas notificadas?

-Ocorreram novos eventos adversos que possam estar relacionados ao uso dos medicamentos utilizados no tratamento do coronavírus?

2- Aba Narrativa

-Qual foi a evolução da doença após o uso da cloroquina/ hidroxicloroquina? Houve uma melhora clínica? (se possível, fornecer detalhes quanto aos sintomas após o uso, tempo de hospitalização, eventuais exames de carga viral)

-Na sua opinião, a melhora clínica observada está relacionada ao uso da cloroquina e hidroxicloroquina?"

d) Se existe demanda para registro/autorização da comercialização e uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 e em que estágio se encontra e se está sendo avaliado o risco sanitário envolvido na sua utilização para tal patologia; se já foi solicitado o registro/autorização da comercialização e uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 e na hipótese de indeferimento quais os motivos que levaram à negativa do pedido;

Resposta: Até o momento a Anvisa não recebeu nenhum pedido de registro ou de inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos à base de cloroquina, hidroxicloroquina ou azitromicina. Dessa forma, não houve por parte da Anvisa nenhuma avaliação da segurança e eficácia de tais medicamentos para o tratamento da COVID-19, visto que é na submissão do pedido de registro que são apresentados todos os estudos que a empresa tenha realizado que possam dar suporte à alegação terapêutica pretendida.

e) se já foi(ram) divulgado(s) o(s) resultado(s) dos estudos que foi(ram) autorizado(s) pela ANVISA, ainda na vigência da NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020DAF/SCTIE/MS, acerca da eficácia da cloroquina e hidroxicloroquina para Covid-19, necessários para que essa Agência possa concluir quanto à segurança e à eficácia desses medicamentos no tratamento da Covid-19 (http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-a-liberacao-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/219201?inheritRedirect=false);

Resposta: A Anvisa tem acompanhado a publicação de estudos realizados com tais medicamentos visando o tratamento da COVID-19, tendo avaliado e aprovado a condução de alguns estudos clínicos que estão sendo conduzidos no Brasil com hidroxicloroquina associada à azitromicina, no entanto, conforme informado acima, nenhum desses estudos foi concluído.

Cabe ressaltar que somente os estudos clínicos realizados com o objetivo de registrar o medicamento objeto do estudo são passíveis de avaliação e anuência pela Anvisa.

f) se no cenário da pandemia, foi autorizado pela ANVISA o uso precoce (sintomas leves e moderados) da cloroquina e hidroxicloroquina para Covid-19, indicando os estudos técnicos e evidências científicas para tanto suficiente.

Resposta: A principal forma em que a Anvisa autoriza o uso de determinado medicamento, para o tratamento de qualquer condição clínica é por meio do deferimento do registro. A partir da avaliação de toda a documentação técnica e estudos submetidos pelas empresas são aprovadas as condições descritas nas bulas, que informam desde a posologia, os efeitos adversos, a indicação

terapêutica, e todos os outros parâmetros farmacológicos que envolvem a prescrição e o uso de um medicamento.

Também é possível aprovar o uso de medicamentos ainda não registrados, dentro de condições específicas. Essa aprovação ocorre por meio de Programas Assistenciais, definidos na RDC nº 38/2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. De acordo com esta Resolução:

Art. 2º Para os efeitos desta Resolução, além das definições estabelecidas no art. 4º da Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, e no artigo 3º da Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976, são adotadas as seguintes definições:

....

VIII- programa de acesso expandido: programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados;

.....

X- programa de uso compassivo: disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa clínica, ainda sem registro na Anvisa, que esteja em processo de desenvolvimento clínico, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país;

.....

Art. 4º O processo de anuência da Anvisa para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo se inicia com a solicitação do patrocinador ou organização representativa do patrocinador à Agência.

Até o momento a Anvisa não recebeu nenhuma petição de anuência para uso compassivo ou acesso expandido de medicamentos à base de cloroquina, hidroxiclороquina e azitromicina para pacientes com Covid-19.

Tomamos conhecimento que algumas agências reguladoras internacionais, como a Food and Drug Administration (FDA) e a Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA/Japão), aprovaram o uso de hidroxiclороquina para tratamento da COVID-19, no entanto, é importante informar que as referidas aprovações não configuraram o registro de tais produtos nessas agências, mas sim de um instrumento para o qual não há um equivalente idêntico no ordenamento jurídico brasileiro, sendo o mais próximo o programa de acesso expandido.

Por fim destacamos que a Anvisa tem atuado ao longo de seus 21 anos pautada sempre por critérios técnicos, e tendo como pilares fundamentais a transparência e a convergência internacional. Em razão disso, no final de 2019 a Agência foi eleita para ocupar a última vaga disponível no Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH).

A eleição como um dos oito membros do Comitê Gestor demonstra que os procedimentos adotados pela Anvisa para a regulação de medicamentos foram reconhecidos como equiparados aos de Agências como FDA (Estados Unidos), EMA (União Europeia), PMDA (Japão), Health Canada (Canadá) e Swissmedic (Suíça), que também compõem o referido Comitê.

3. Conclusão

Por todo o exposto, consideram-se atendidos os questionamentos do Ministério Público Federal.



Documento assinado eletronicamente por **Anna Paula Oliveira Faria, Técnico em Regulação e Vigilância Sanitária**, em 05/06/2020, às 08:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1041722** e o código CRC **45A5E1C4**.

Referência: Processo nº 25351.918765/2020-09

SEI nº 1041722



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
PROCURADORIA-GERAL DA UNIÃO
PROCURADORIA-REGIONAL DA UNIÃO DA 2ª REGIÃO
COORDENAÇÃO GERAL JURIDICA

OFÍCIO n. 00567/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU

Rio de Janeiro, 03 de julho de 2020.

Ao Senhor(a) Responsável pela CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE

NUP: 00412.019853/2020-25 (REF. 5030353-65.2020.4.02.5101)

INTERESSADOS: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMILIA E COMUNIDADE E OUTROS

ASSUNTOS: COVID-19 E OUTROS

Senhor Consultor Jurídico do Ministério da Saúde

Na oportunidade que lhe cumprimento, encaminho para ciência e cumprimento a decisão judicial proferida no bojo da **Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101 na forma do PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA n. 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU** (em anexo).

Nesta oportunidade solicito manifestação desta Consultoria Jurídica sobre o interesse de recorrer de tal decisão, e os subsídios para a elaboração do recurso, no prazo de 10 dias corridos.

Solicito, também, subsídios para elaboração de contestação da UNIÃO no prazo de 20 dias corridos.

Para imprimir maior celeridade à resposta, sem prejuízo do encaminhamento do ofício original assinado, pede-se enviar as informações para o endereço eletrônico: joao.valle@agu.gov.br.

Solicita-se, ainda, que, no expediente em que for veiculada a resposta, seja mencionada expressamente a identificação completa da presente comunicação

Atenciosamente,

JOÃO PAULO LAWALL VALLE
Advogado da União

Documento assinado eletronicamente por JOAO PAULO LAWALL VALLE, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 454076834 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): JOAO PAULO LAWALL VALLE. Data e Hora: 03-07-2020 14:50. Número de Série: 17150853. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv5.



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
PROCURADORIA-GERAL DA UNIÃO
PROCURADORIA-REGIONAL DA UNIÃO DA 2ª REGIÃO
COORDENAÇÃO GERAL JURIDICA

PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA n. 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU

PROCESSO JUDICIAL: 5030353-65.2020.4.02.5101

NUP: 00412.019853/2020-25 (REF. 5030353-65.2020.4.02.5101)

INTERESSADOS: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMILIA E COMUNIDADE E OUTROS

ASSUNTOS: COVID-19 E OUTROS

1. RELATÓRIO

Trata-se da Ação Civil Pública nº **5030353-65.2020.4.02.5101**, em curso na **15ª Vara Federal do Rio de Janeiro**, a **liminar que objetivava a** imediata revogação das “orientações do ministério da saúde para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19”, publicadas em 20/05/2020.

O pedido de liminar foi indeferido, entretanto o juízo determinou a adoção de providência no sentido de inserir na Nota Informativa nº9 os esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA (Seq. 78) e do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (Evento 34).

Segue trecho dispositivo da decisão:

Sendo assim, em uma análise perfuntória própria deste momento processual, diante da falta de evidências suficientes que comprovem o alegado dano aos profissionais médicos e à população brasileira que justifiquem a suspensão liminar da Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, restando ausente o requisito do *fumus boni iuris*, necessário para a concessão da tutela de urgência pleiteada **INDEFIRO** o pedido de tutela de urgência nos termos em que requerida, sem prejuízo de posterior reexame.

Em atenção ao princípio da transparência e da publicidade que devem nortear os atos administrativos, **DETERMINO** que a União providencie (SIC) a imediata inclusão dos esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA (evento 36, OFIC1), bem como do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (evento 34), na Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, a ser devidamente comprovada nos autos, no prazo de 5 dias.

Assim, não obstante ausente pedido no sentido deferido pelo juízo federal houve determinação de obrigação de fazer para a UNIÃO, não havendo decisão judicial superveniente que suspenda a eficácia do que foi decidido.

2. ANÁLISE JURÍDICA

Conforme se verifica acima, a decisão judicial impôs à UNIÃO a seguinte obrigação de fazer: **inserir na Nota Informativa nº9 os esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA (Seq. 78) e do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (Evento 34).**

A presente decisão judicial foi deferida por juiz federal competente, não havendo outra decisão judicial que suspenda os seus efeitos ou a reforme.

3. CONCLUSÃO

Tendo em vista os termos acima expostos, a decisão proferida pelo juízo da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro na Ação Civil Pública nº **5030353-65.2020.4.02.5101/RJ** **tem força executória** devendo ser cumprida nos exatos termos que foi proferida.

Rio de Janeiro, 03 de julho de 2020.

JOÃO PAULO LAWALL VALLE

Advogado da União

Documento assinado eletronicamente por JOAO PAULO LAWALL VALLE, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 454067746 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): JOAO PAULO LAWALL VALLE. Data e Hora: 03-07-2020 14:47. Número de Série: 17150853. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv5.



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE ASSUNTOS JUDICIAIS

DESPACHO n. 03054/2020/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 00737.008884/2020-98 (REF. 00412.019853/2020-25)

INTERESSADOS: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE E OUTROS
ASSUNTOS: COVID-19 E OUTROS

1. Trata-se da Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101, em curso na 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, a liminar que objetivava a imediata revogação das “orientações do ministério da saúde para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19”, publicadas em 20/05/2020.

2. O pedido de liminar foi indeferido, entretanto o juízo determinou a adoção de providência no sentido de inserir na Nota Informativa nº9 os esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIPCG/ANVISA (Seq. 78) e do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (Evento 34).

3. No entanto, a Juíza determinou:

Sendo assim, em uma análise perfunctória própria deste momento processual, diante da falta de evidências suficientes que comprovem o alegado dano aos profissionais médicos e à população brasileira que justifiquem a suspensão liminar da Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, restando ausente o requisito do fumus boni iuris, necessário para a concessão da tutela de urgência pleiteada INDEFIRO o pedido de tutela de urgência nos termos em que requerida, sem prejuízo de posterior reexame.

Em atenção ao princípio da transparência e da publicidade que devem nortear os atos administrativos, DETERMINO que a União providencie (SIC) a imediata inclusão dos esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA (evento 36, OFIC1), bem como do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (evento 34), na Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, a ser devidamente comprovada nos autos, no prazo de 5 dias.

4. Conforme bem alertado pelo PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA n. 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU a decisão determinou inserir na Nota Informativa nº 9 os esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIPCG/ANVISA (Seq. 78) e do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (Evento 34).

5. Sendo assim, deve o Ministério da Saúde providenciar o **cumprimento da decisão judicial**, bem como, caso tenha interesse na reforma da referida decisão, explicar os motivos.

6. Ao apoio: encaminhar à SE e SCTIE para conhecimento, cumprimento e informações.

Brasília, 03 de julho de 2020.

JÚLIO CÉSAR ALVES FIGUEIRÔA
Advogado da União

Coordenador-Geral de Assuntos Judiciais Substituto

Documento assinado eletronicamente por JULIO CESAR ALVES FIGUEIROA, de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 454074167 no endereço eletrônico <http://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): JULIO CESAR ALVES FIGUEIROA. Data e Hora: 03-07-2020 15:12. Número de Série: 13813281. Emissor: Autoridade Certificadora SERPRORFBv4.



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

TERMO DE CANCELAMENTO DE DOCUMENTO

Brasília, 30 de julho de 2020.

Eu, **ANTÔNIO ELCIO FRANCO FILHO**, por este termo, efetuo o cancelamento do documento abaixo identificado.

Número do Processo: 25000.070255/2020-12

Número do documento no SEI: Nota Informativa 14 (0015775568) e Nota Informativa 14 - Diagramada (0015800797).

Motivo do cancelamento: Atualização de informações e reinserção do anexo.

ANTÔNIO ELCIO FRANCO FILHO
Secretário-Executivo



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário(a)-Executivo**, em 05/08/2020, às 19:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015986825** e o código CRC **89C8B444**.

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12

SEI nº 0015986825

Gabinete da Secretaria Executiva - GAB/SE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

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**

**Esta NOTA INFORMATIVA substitui a Nota Informativa nº 11/2020-
SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informativa
nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020**

SUMÁRIO

1. Apresentação
2. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da COVID-19, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
3. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da COVID-19, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
4. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da COVID-19, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
5. Notas Explicativas
6. Informações Complementares

Referências

Anexo - Termo de Ciência e Consentimento

1. APRESENTAÇÃO

1. Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;
2. Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;
3. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020;
4. Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;
5. Considerando 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. Considerando 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. Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;
8. Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);
9. Considerando a existência de diversos estudos sobre o tratamento da **COVID-19**;
10. Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;
11. Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no

tratamento precoce da **COVID-19**, no âmbito do SUS pelos médicos;

12. Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

13. Considerando a necessidade de avaliação médica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e, quando indicado, exames complementares nos estabelecimentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

14. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco "Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)";

15. Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

16. Considerando que as modificações fisiológicas e os adventos que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

17. Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

18. Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

19. Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

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

21. Considerando que o fosfato de Oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

22. Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

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

24. Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut - EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina, e concluíram que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

25. Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gravídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 40 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

26. Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

27. Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

28. Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

29. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento;

30. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (PROCESSO-

31. O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**.

2. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> Anosmia Ageusia Coriza Diarreia Dor abdominal Febre Mialgia Tosse Fadiga Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente + febre persistente diária ou Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	<p>Considerar a Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> Afastar outras causas de gravidade Avaliar presença de infecção bacteriana Considerar imunoglobulina humana Considerar anticoagulação Considerar corticoterapia <p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina</p>		

=500mg 1x ao dia, durante 5 dias

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação Hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

3. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como: diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se Saturação de Oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Osetamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza		Afastar outras causas de gravidade Avaliar presença de coinfeção bacteriana Considerar realização de TC e exames laboratoriais Avaliar necessidade de internação

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	Internação Hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Cloroquina Base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Ou Sulfato de Hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia Osetamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza		

3.1. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

- Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre \geq 3 dias

+

Dois (2) dos seguintes achados:

- Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés).
- Hipotensão ou choque.
- Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/próBNP).
- Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).
- Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de **COVID-19** (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com **COVID-19**.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica, com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrófaga comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da **COVID-19**.

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de **COVID-19**. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno, durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

3.2. Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a **COVID-19**, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/kg) e ácido acetil-salicílico (80 mg/kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3 – 5 mg/kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

4. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none">• Anosmia• Ageusia• Coriza• Diarreia	<ul style="list-style-type: none">• Tosse persistente + febre persistente diária ou• Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente:• Dispneia/desconforto respiratório OU pressão

<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	persistente no Tórax OU saturação de O ₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão
--	---	---

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (Pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com Ecografia por risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino. Não há contra-indicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	Internação Hospitalar <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide - Considerar uso de corticóide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se Síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) Difosfato de Cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

5. NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou de pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, esclarecendo os possíveis efeitos adversos da medicação.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina:

retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e miastenia grave.

5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatrana (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.
8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.
12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de "tempestade de citocinas", considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
14. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.
16. Investigar e tratar anemia.
17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, Desidrogenase Lática, troponina, CK-MB, Pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.
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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de Cloroquina ou Hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250 mg de Difosfato de Cloroquina equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve

exceder 25 mg/Kg.

23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).
25. No âmbito do enfrentamento à pandemia, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) produz sínteses de evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde. Desta forma, cabe destacar que produz os INFORMES DIÁRIOS DE EVIDÊNCIAS - COVID-19 com o objetivo de informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, os informes apresentam uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros). Os informes são elaborados desde 06 de abril de 2020. Até o momento, foram produzidos 71 informes, o que corresponde a um total de mais de 1000 artigos analisados. Os informes podem ser consultados em <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor>. As evidências sobre prevenção e tratamento da COVID-19 são objeto de constante monitoramento desse Departamento, pois trata-se de informação crucial no enfrentamento da pandemia.
26. Em cumprimento à decisão proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, conforme Parecer de Força Executória nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, de 03/07/2020 (<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/decisao-judicial.pdf>) são partes integrantes do presente documento:

I) Ofício nº 69/2020/VICE-PRES GESTÃO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ, de 08/06/2020 :

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/OFICIO-69-2020-VICE-PRES-GESTAO-DESENVOL-INSTITUCIONAL-FIOCRUZ.pdf>

II) Nota Técnica nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 05/06/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/NOTA-TECNICA-102-2020-SEI-GADIP-CG-ANVISA.pdf>

6. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

6.1. Coordenação

Antônio Elcio Franco Filho (Secretaria Executiva - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Arnaldo Correia de Medeiros (Secretário de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Raphael Camara Medeiros Parente (Secretário de Atenção Primária à Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Luiz Otávio Franco Duarte (Secretário de Atenção Especializada à Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretária de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Robson Santos da Silva (Secretário Especial de Saúde Indígena - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Hélio Angotti Neto (Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)

6.2. Elaboração e Revisão Técnica

Alessandro Glauco dos Anjos de Vasconcelos (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo)

Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)

Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)

Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB;

Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)

José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)

Juang Hornig Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal “Dr. Carmino Caricchio” – Tatuapé, SP)

Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)

Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

6.3. Colaboração

Adelaide Martins Alves

Ana Carolina Menezes da Silva Braga

Bruna Gisele de Oliveira

Camila Ferreira Alves Simões

Demétrio de Lacerda Caetano dos Santos

Etna de Jesus Leal

Evandro Medeiros Costa

Felipe Fagundes Soares

Fernanda Luiza Hamze

Luana Gonçalves Gehres

Lucas Santos Ávila

Luciana Guilhem de Matos

Mariana de Carvalho e Vasconcelos

Pâmela Moreira Costa Diana

Paulo da Fonseca Valença Neto

Sílvia Lustosa de Castro

6.4. Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

6.5. Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

REFERÊNCIAS:

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. Internet, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. UpToDate. Internet, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. American Journal of Obstetrics &

- Gynecology, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
 6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Internet, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/14/Protocolo-de-Manejo-Cl--nico-para-o-Covid-19.pdf>
 7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Versão 3. Internet, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
 8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
 9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
 10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
 11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. MedRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
 12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. HIV Medicine, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
 13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
 14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 15. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
 16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Disease Society, publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
 17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
 18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
 19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; et al. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. Internet, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com->

20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18 (10), 2018, p. 1097-1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623-30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo. Internet, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
28. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19. Internet, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP*, nº 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173-81. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Internet, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results

- of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
 37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaio Clínicos. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
 38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. Internet, <https://medicalseite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
 39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). Clinical Trials. Internet, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
 40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
 41. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Journal of Molecular Biology, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
 42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
 43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. The Journal of the Association of Physicians of India, vol 52, 2004, p. 597–598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
 44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
 45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. Antimicrobial agents and Chemotherapy, vol. 53 (8), 2009, p. 3416–3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
 46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 323, 2004, p. 264–68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
 47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. MedRxiv preprint, maio de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
 48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymotheny A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. Biochemistry, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
 49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. Journal of Infection, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. Internet, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
 50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discovery, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>

51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv, publicado em abril – online, 2020. Internet, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? British Medical Journal, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31324-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31324-6/fulltext)
55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. Preprints, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Medicine and Infectious Disease, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? Lancet Infectious Diseases, vol. 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. MedRxiv preprint, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>
61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. HIV Medicine, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. International Journal of Gynecology and Obstetrics, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. The New England Journal of Medicine, vol. 318 (1), 1988, p. 1–6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. American Journal of Epidemiology, 27 de maio de 2020. Internet, <https://academic.oup.com/aje/advance-article/doi/10.1093/aje/kwaa093/5847586>
65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry, 2020.

66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. Internet, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Internet, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639-646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
70. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
71. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
72. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
73. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 35 (3), 1996, p. 223-32. Internet, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
74. SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*, vol. 12(2), 2020, p. 194. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
75. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149-56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
76. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. Internet, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
77. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. Internet, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente

- fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sindrome-inflamatoria-multissistematica-em-criancas-e-adolescentes-provavelmente-associada-a-covid-19-uma-apresentacao-aguda-grave-e-potencialmente-fatal/>
81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-em-criancas-envolvimento-respiratorio/>
82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/covid-19-protocolo-de-diagnostico-e-tratamento-em-unidade-de-terapia-intensiva-pediatica/>
83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Internet, [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736\(20\)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS0140-6736(20)31290-3/fulltext?utm_campaign=lanet&utm_source=twitter&utm_medium=social)
85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal, vol. 2 (1), 2005, p. 69. Internet, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Internet, <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, china. JAMA Internal Medicine, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março – online, 2020, ciaa 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. Publicado em abril – online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

ANEXO:

Termo de Ciência e Consentimento (0014934764)

DIAGNOSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina

OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (*in vitro*). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina;
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais;

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

AUTORIZACAO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao(a) médico(a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

_____, ____ de _____, ____: ____ (hh:min)
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável
Nome: _____
Assinatura: _____

DECLARACAO DO MEDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(is), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

_____, ____ de _____ de 20____, ____: ____ (hh:min)
Nome do Médico: _____ CRM: _____
Assinatura: _____

TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA- COVID 19



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 10/08/2020, às 18:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 10/08/2020, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raphael Camara Medeiros Parente, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde**, em 10/08/2020, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Otavio Franco Duarte, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 10/08/2020, às 20:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo dos Santos Santana, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena, Substituto(a)**, em 10/08/2020, às 20:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos**



em Saúde, em 10/08/2020, às 20:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário(a)-Executivo**, em 10/08/2020, às 21:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson Santos da Silva, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena**, em 10/08/2020, às 22:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015987248** e o código CRC **2AF1DF28**.

Brasília, 30 de julho de 2020.

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12

SEI nº 0015987248

***EM SUBSTITUIÇÃO A NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, QUE SUBSTITUIU A NOTA INFORMATIVA Nº 09/2020-SE/GAB/SE/MS PARA INCLUSÃO DO SUBITEM 26 NO ITEM 5. NOTAS EXPLICATIVAS, EM CUMPRIMENTO À DECISÃO JUDICIAL PROFERIDA NOS AUTOS DA AÇÃO CIVIL PÚBLICA nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, DA 15ª VARA FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, CONFORME PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA Nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, DE 03/07/2020.**

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

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

**ESTA NOTA INFORMATIVA SUBSTITUI A NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS,
DE 15 DE JUNHO DE 2020, QUE SUBSTITUIU A NOTA INFORMATIVA
Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, DE 20 DE MAIO DE 2020**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



SUMÁRIO

- 1 – Apresentação
- 2 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da **COVID-19**, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
- 3 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da **COVID-19**, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
- 4 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da **COVID-19**, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
- 5 – Notas Explicativas
- 6 – Informações Complementares
- Referências
- Anexo - Termo de Ciência e Consentimento

1. APRESENTAÇÃO

1. Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;

2. Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;

3. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020;

4. Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;

5. Considerando 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. Considerando 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. Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;

8. Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

9. Considerando a existência de diversos estudos sobre o tratamento da **COVID-19**;

10. Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

11. Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, no âmbito do SUS pelos médicos;

12. Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

13. Considerando a necessidade de avaliação médica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e, quando indicado, exames complementares nos esta-

belecimentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

14. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco “Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)”;

15. Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

16. Considerando que as modificações fisiológicas e os adventos que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

17. Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

18. Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

19. Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

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

21. Considerando que o fosfato de Oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

22. Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

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

24. Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut - EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina, e concluíram que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

25. Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gra-

vídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 40 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

26. Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

27. Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

28. Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

29. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento;

30. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (PROCESSO CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020);

31. O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**.

2. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

CORONAVÍRUS

COVID-19

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar a Internação Hospitalar <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 		
	Difosfato de cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

3. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

CORONAVÍRUS COVID - 19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como:</p> <p>diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</p>	<p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxiclороquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se saturação de oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	<p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</p>		<p>Afastar outras causas de gravidade</p> <p>Avaliar presença de coinfeção bacteriana</p> <p>Considerar realização de TC e exames laboratoriais</p> <p>Avaliar necessidade de internação</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica</p> <p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p><i>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</i></p>		

3.1. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

• Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre \geq 3 dias

+

Dois (2) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou

anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/próBNP).

4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).

5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica, com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da COVID-19.

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de COVID-19. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno, durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

3.2. Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a COVID-19, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/kg) e ácido acetil-salicílico (80 mg/kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3 – 5 mg/kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

CORONAVÍRUS COVID-19

4. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto • Hipotensão

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (Pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com Ecografia por risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino. Não há contra-indicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide - Considerar uso de corticóide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se Síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) <p>Difosfato de cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

5. NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou de pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, esclarecendo os possíveis efeitos adversos da medicação.

2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.

3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.

4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e

miastenia grave.

5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.

6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.

7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatрана (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.

9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.

10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.

11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.

12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de “tempestade de citocinas”, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.

13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.

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

15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.

16. Investigar e tratar anemia.

17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.

18. Monitorar o uso de anticoagulantes.

19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, Desidrogenase Láctica, troponina, CK-MB, Pró-BNP, 25 OHVitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.

20. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.

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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de Cloroquina ou Hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.

22. Cada comprimido de 250 mg de Difosfato de Cloroquina equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25 mg/Kg.

23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do Ddímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.

24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

25. No âmbito do enfrentamento à pandemia, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) produz sínteses de evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde. Desta forma, cabe destacar que produz os INFORMES DIÁRIOS DE EVIDÊNCIAS - COVID-19 com o objetivo de informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, os informes apresentam uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemá-

ticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros). Os informes são elaborados desde 06 de abril de 2020. Até o momento, foram produzidos 71 informes, o que corresponde a um total de mais de 1000 artigos analisados. Os informes podem ser consultados em, <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor>. As evidências sobre prevenção e tratamento da COVID-19 são objeto de constante monitoramento desse Departamento, pois trata-se de informação crucial no enfrentamento da pandemia.

26. Em cumprimento à decisão proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, conforme Parecer de Força Executória nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, de 03/07/2020 (<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/decisao-judicial.pdf>) são partes integrantes do presente documento:

I) Ofício nº 69/2020/VICE-PRES GESTÃO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ, de 08/06/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/OFICIO-69-2020-VICE-PRES-GESTAO-DESENVOL-INSTITUCIONAL-FIOCRUZ.pdf>

II) Nota Técnica nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 05/06/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/NOTA-TECNICA-102-2020-SEI-GADIP-CG-ANVISA.pdf>

6. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

6.1. Coordenação

Antônio Elcio Franco Filho (Secretaria Executiva - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Arnaldo Correia de Medeiros (Secretário de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Raphael Camara Medeiros Parente (Secretário de Atenção Primária à Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Luiz Otávio Franco Duarte (Secretário de Atenção Especializada à Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretária de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Robson Santos da Silva (Secretário Especial de Saúde Indígena - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Hélio Angotti Neto (Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)

6.2. Elaboração e Revisão Técnica

Alessandro Glauco dos Anjos de Vasconcelos (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo)

Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)

Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)

Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)

José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)

Juang Horng Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal “Dr. Carmino Caricchio” – Tatuapé, SP)

Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)

Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

6.3. Colaboração

Adelaide Martins Alves

Ana Carolina Menezes da Silva Braga

Bruna Gisele de Oliveira

Camila Ferreira Alves Simões

Demétrio de Lacerda Caetano dos Santos

Etna de Jesus Leal

Evandro Medeiros Costa

Felipe Fagundes Soares

Fernanda Luiza Hamze
Luana Gonçalves Gehres
Lucas Santos Ávila
Luciana Guilhem de Matos
Mariana de Carvalho e Vasconcelos
Pâmela Moreira Costa Diana
Paulo da Fonseca Valença Neto
Sílvia Lustosa de Castro

6.4. Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

6.5. Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

REFERÊNCIAS:

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. Internet, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. UpToDate. Internet, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 71(11), 2012, p. 1771– 1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>

4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. American Journal of Obstetrics & Gynecology, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Internet, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/14/Protocolo-de-Manejo-Cl-nico-para-o-Covid-19.pdf>
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Versão 3. Internet, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
9. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
10. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
11. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. MedRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
12. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. HIV Medicine, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>

13. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
14. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
15. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
16. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly; KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Disease Society, publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
17. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID- 19. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
18. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
19. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; et al. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. Internet, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>

20. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
21. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARSCoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
22. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
23. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
24. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. Lancet Infectious Diseases, vol. 18 (10), 2018, p. 1097–1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
25. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. Journal of General Virology, vol. 82 (3), 2001, p. 623–30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
26. ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo. Internet, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>

28. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19. Internet, <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
29. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, nº 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
30. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. AIDS, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
31. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
32. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
33. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Internet, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica_.pdf
34. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience Trends, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
35. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>

36. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARCoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
37. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaios Clínicos. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
38. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. Internet, <https://bityli.com/4OaZH>
39. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). Clinical Trials. Internet, <https://bityli.com/3Bkii>
40. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint, publicado em maio - online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
41. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Journal of Molecular Biology, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
42. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
43. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. The Journal of the Association of Physicians of India, vol 52, 2004, p. 597–598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
44. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>

CORONAVÍRUS COVID - 19

45. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
46. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264–68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
47. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *MedRxiv preprint*, maio de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
48. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymotheny A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
49. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635– 649. Internet, <https://tinyurl.com/yygfevap>
50. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
51. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, publicado em abril – online, 2020. Internet, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
52. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, publicado online, 2019. Internet, <https://tinyurl.com/y5anv3lj>

53. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? British Medical Journal, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
54. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, <https://tinyurl.com/yajr224x>
55. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. Preprints, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
56. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
57. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Medicine and Infectious Disease, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://tinyurl.com/y5s4t76y>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? Lancet Infectious Diseases, vol 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. MedRxiv preprint, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>
61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. HIV Medicine, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>

62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. International Journal of Gynecology and Obstetrics, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. The New England Journal of Medicine, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. American Journal of Epidemiology, 27 de maio de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/yao5pvq7>
65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. Internet, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Internet, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. Thrombosis and Haemostasis, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>

70. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
71. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. The Lancet Infectious Diseases, vol. 3 (11), 2003, pp.722-727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
72. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. The Lancet Infectious Diseases, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
73. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, vol 35 (3), 1996, p. 223–32. Internet, <https://tinyurl.com/y6ove9gc>
74. SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses, vol. 12(2), 2020, p. 194. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
75. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. Journal of General Virology, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
76. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. Jornal de Pediatria, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. Internet, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en
77. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. Diabetes & Metabolic

CORONAVÍRUS COVID-19

- Syndrome: Clinical Research & Reviews, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. The Journal of Emergency Medicine, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. Internet, <https://tinyurl.com/y6xyj5qn>
 79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
 80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/yyhffqcg>
 81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/y4sanqun>
 82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/y667bjvw>
 83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open–label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
 84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Internet, <https://tinyurl.com/y6g8frdr>
 85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist’s Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

CORONAVÍRUS COVID - 19

86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal, vol. 2 (1), 2005, p. 69. Internet, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Internet, <https://tinyurl.com/ybjjq9vd>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março – online, 2020, p. 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. Publicado em abril – online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

CORONAVÍRUS COVID - 19

ANEXO:

Termo de Ciência e Consentimento (0014934764)

Brasília, 30 de julho de 2020.

Termo de Ciência e Consentimento

Hidroxicloroquina/Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID 19

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou confirmação de diagnóstico:

COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina

OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (in vitro). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina;
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais.

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO - HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA- COVID 19

CORONAVÍRUS

COVID - 19

Também foi informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para essa situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coágulo, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo.

Esta autorização é dada ao(s) médico(s) abaixo identificado(s), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s).

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura.

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

_____ de _____ de _____ (informar)
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável
Nome: _____
Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(is), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

_____ de _____ de 20____ (informar)
Nome do Médico: _____ CRM: _____
Assinatura: _____

CORONAVÍRUS

COVID - 19



Documento assinado eletronicamente por Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde, em 10/08/2020, às 18:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 10/08/2020, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raphael Camara Medeiros Parente, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde**, em 10/08/2020, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Otavio Franco Duarte, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 10/08/2020, às 20:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo dos Santos Santana, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena, Substituto(a)**, em 10/08/2020, às 20:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 10/08/2020, às 20:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário(a)-Executivo**, em 10/08/2020, às 21:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson Santos da Silva, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena**, em 10/08/2020, às 22:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

CORONAVÍRUS

COVID - 19



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0015987248** e o código CRC **2AF1DF28**.

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12
SEI nº 0015987248

***EM SUBSTITUIÇÃO A NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, QUE SUBSTITUIU A NOTA INFORMATIVA Nº 09/2020-SE/GAB/SE/MS PARA INCLUSÃO DO SUBITEM 26 NO ITEM 5. NOTAS EXPLICATIVAS, EM CUMPRIMENTO À DECISÃO JUDICIAL PROFERIDA NOS AUTOS DA AÇÃO CIVIL PÚBLICA nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, DA 15ª VARA FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, CONFORME PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA Nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, DE 03/07/2020.**

CORONAVÍRUS **COVID - 19**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva

DESPACHO

SE/GAB/SE/MS

Brasília, 04 de março de 2021.

Assunto: Encaminhamento de complementações à Nota Informativa 17/2020-SE/GAB/SE/MS.

1. Considerando as tratativas anteriormente realizadas com o Tribunal de Contas da União em reunião com o Ministro Benjamin Zymler, seguem complementações à Nota Informativa 17/2020-SE/GAB/SE/MS.

2. Na capa do documento (0019379580 - Nota Informativa 17 - atualizada) foi inserido o seguinte texto:

*O caráter desta nota é informativo. Portanto, informa-se que **não se trata de um protocolo clínico** e que não vincula o prescritor, cabendo ao profissional médico assistente do paciente, avaliar e definir os medicamentos que serão prescritos em cada caso específico (vide Nota Explicativa Nº 27).*

3. Inserida a nota explicativa número 27 com o seguinte conteúdo:

*27. A conceituação de **Nota Informativa** consta no Manual de Redação da Secretaria de Vigilância em Saúde como um documento em que se faz a exposição de um assunto específico com dados e análises relevantes do ponto de vista da administração pública, técnico-científico ou jurídico. Notas Informativas podem ser elaboradas por iniciativa do profissional encarregado ou de seus superiores hierárquicos para o esclarecimento de gestores da área da saúde, da imprensa ou do público em geral (BRASIL, 2014). Informações de caráter e objetivos semelhantes já foram veiculadas pelo Ministério da Saúde em oportunidades anteriores, visando potencializar o benefício à população, como pode ser exemplificado na publicação do Manual destinado ao manejo clínico da Chikungunya (Brasil, 2017).*

4. Acrescidas as referências bibliográficas 6 e 7, quais sejam:

6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Chikungunya. Manejo Clínico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.

7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Redação da Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
Internet,

5. Nesse sentido, encaminhe-se para assinatura dos secretários das secretarias do Ministério da Saúde e posterior publicação no sítio eletrônico deste MS.

ARNALDO CORREIA DE MEDEIROS

Secretário de Vigilância em Saúde

MAYRA ISABEL CORREIA PINHEIRO

Secretária de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde

RAPHAEL CÂMARA MEDEIROS PARENTE

Secretário de Atenção Primária à Saúde

LUIZ OTAVIO FRANCO DUARTE

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

ROBSON SANTOS DA SILVA

Secretário Especial de Saúde Indígena

ANTÔNIO ELCIO FRANCO FILHO

Secretário-Executivo



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 04/03/2021, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo dos Santos Santana, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena substituto(a)**, em 04/03/2021, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 04/03/2021, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 04/03/2021, às 17:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

Documento assinado eletronicamente por **Raphael Camara Medeiros**



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Câmara Pedreira Parente, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde**, em 04/03/2021, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Otavio Franco Duarte, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 04/03/2021, às 19:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário(a)-Executivo**, em 04/03/2021, às 20:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0019379216** e o código CRC **CDA94725**.

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**

ESTA NOTA INFORMATIVA SUBSTITUI A NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS,
DE 15 DE JUNHO DE 2020, QUE SUBSTITUIU A NOTA INFORMATIVA
Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, DE 20 DE MAIO DE 2020

O caráter desta nota é informativo. Portanto, informa-se que **não se trata de um protocolo clínico** e que não vincula o prescritor, cabendo ao profissional médico assistente do paciente, avaliar e definir os medicamentos que serão prescritos em cada caso específico (vide Nota Explicativa Nº 27).

2ª Edição

SUMÁRIO

- 1 – Apresentação
- 2 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Adultos com Diagnóstico da **COVID-19**, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
- 3 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Pediátricos com Diagnóstico da **COVID-19**, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
- 4 – Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Gestantes com Diagnóstico da **COVID-19**, conforme a Classificação dos Sinais ou Sintomas
- 5 – Notas Explicativas
- 6 – Informações Complementares
- Referências
- Anexo - Termo de Ciência e Consentimento

1. APRESENTAÇÃO

1. Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;

2. Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a **COVID-19** como pandemia;

3. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020;

4. Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a **COVID-19**;

5. Considerando 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. Considerando 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. Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da **COVID-19**;

8. Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

9. Considerando a existência de diversos estudos sobre o tratamento da **COVID-19**;

10. Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do SUS e a inexistência, até o momento, de outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

11. Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19**, no âmbito do SUS pelos médicos;

12. Considerando a necessidade de reforçar que a autoprescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;

13. Considerando a necessidade de avaliação médica adequada dos pacientes por meio de anamnese, exame físico e, quando indicado, exames complementares nos esta-

CORONAVÍRUS

COVID-19

belecimentos de saúde do SUS para que seja feito o diagnóstico clínico;

14. Considerando que o Ministério da Saúde do Brasil classificou como pertencentes ao grupo de risco “Grávidas em qualquer idade gestacional e puérperas até duas semanas após o parto (incluindo as que tiveram aborto ou perda fetal)”;

15. Considerando que os dados atuais não sugerem um aumento do risco de aborto ou perda precoce da gravidez em mulheres grávidas com **COVID-19**;

16. Considerando que as modificações fisiológicas e os adventos que podem ocorrer na gestação podem dificultar o diagnóstico de **COVID-19**;

17. Considerando que os dados de literatura não apontam que a gestação torne a paciente mais suscetível ao novo coronavírus do que a população geral;

18. Considerando que os resultados das diversas modificações fisiológicas da gestação, podem levar a um risco teórico maior de desenvolver a doença grave por **COVID-19**, em particular pneumonia e insuficiência respiratória;

19. Considerando que estudos retrospectivos envolvendo gestantes com **COVID-19** demonstram que suas características clínicas são semelhantes às de mulheres adultas não grávidas;

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

21. Considerando que o fosfato de Oseltamivir já tem seu uso recomendado em gestantes com síndromes gripais;

22. Considerando que doses baixas de cloroquina são usadas para profilaxia da malária na gravidez;

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

24. Considerando que o artigo científico publicado pela Escola de Saúde Pública de Yale (New Haven, Connecticut - EUA), que avaliou cerca de 300.000 doentes infectados, através de 5 estudos, incluindo 2 ensaios clínicos controlados, demonstrou uma eficácia significativa no tratamento ambulatorial com uso de hidroxicloroquina, e concluíram que a hidroxicloroquina deve estar amplamente disponível e distribuída imediatamente para prescrição médica;

25. Considerando que a hidroxicloroquina não apresenta contraindicações absolutas durante a gestação, que vem sendo usada com segurança durante o período gra-

vídico no tratamento de doenças autoimunes desde a década de 40 devido à sua ação imunomoduladora, antipirética e anti-inflamatória, e que não há estudos científicos que associam o uso da hidroxicloroquina e cloroquina à presença de malformações fetais;

26. Considerando que, como em toda a prática médica, a análise do risco-benefício individual deve ser cuidadosamente feita antes do uso de agentes terapêuticos, considerando o benefício potencial para a mãe e a segurança do feto;

27. Considerando que a **COVID-19** apresenta-se com um amplo espectro clínico, variando de quadros assintomáticos a graves e que o período de incubação habitual é de 4 a 6 dias, mas pode variar entre 2 a 14 dias;

28. Considerando que os pacientes com **COVID-19** podem apresentar uma rápida deterioração clínica;

29. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de **COVID-19** deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento;

30. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da **COVID-19** (PROCESSO CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020);

31. O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de **COVID-19**.

2. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

CORONAVÍRUS COVID-19

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p>Difosfato de Cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou</p> <p>Sulfato de Hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p>Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar a Internação Hospitalar <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 		
	Difosfato de cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de hidroxiclороquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide <p>Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

CORONAVÍRUS COVID-19

3. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano; • hipoxemia; • desconforto respiratório; • alteração da consciência; • desidratação; • dificuldade para alimentação; • lesão miocárdica; • elevação de enzimas hepáticas; • disfunção da coagulação; • rabdomiólise; • qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
<p>SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p>Somente prescrever se estiverem presentes fatores de risco como:</p> <p>diabetes, hipertensão arterial, obesidade, asma grave, disfunções orgânicas crônicas, cardiopatias congênitas ou adquiridas, pneumopatia crônica, doença neurológica crônica e imunodeficiência.</p>	<p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicroloquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</p>	<p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicroloquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) + Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p>	<p>Prescrever medicamento sintomático</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Considerar internação hospitalar se saturação de oxigênio for menor que 94% em ar ambiente.		
	<p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</p>		<p>Afastar outras causas de gravidade</p> <p>Avaliar presença de coinfeção bacteriana</p> <p>Considerar realização de TC e exames laboratoriais</p> <p>Avaliar necessidade de internação</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica</p> <p>Cloroquina base 6 mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p>Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloroquina 6 mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo: 400 mg/dia) +</p> <p>Azitromicina 10mg/kg no 1º dia seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</p> <p><i>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</i></p>		

3.1. Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças e Adolescentes provavelmente relacionada à COVID-19 (PMIS-Covid-19)

• Definição de caso provável segundo a OMS:

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre ≥ 3 dias

+

Dois (2) dos seguintes achados:

1. Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (orais, mãos ou pés).
2. Hipotensão ou choque.
3. Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou

anormalidades coronárias (incluindo achados do ecocardiograma ou elevações de troponina/próBNP).

4. Evidência de coagulopatia (TP, TTPA, D-dímero elevado).

5. Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina.

E

Nenhuma outra causa de inflamação microbiana, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste antigênico ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19.

Os pacientes descritos na Europa e Estados Unidos apresentaram uma síndrome inflamatória multissistêmica, com manifestações clínicas e alterações dos exames complementares similares às observadas em crianças e adolescentes com síndrome de Kawasaki, Kawasaki incompleto e/ou síndrome do choque tóxico.

Crianças e adolescentes diagnosticadas com este quadro após o início da epidemia de SARS-CoV-2 podem apresentar idade significativamente mais elevada e maiores taxas de envolvimento cardíaco, além de características de síndrome de ativação macrofágica comparados aos pacientes com síndrome de Kawasaki anteriores à pandemia da COVID-19.

Todas as crianças e adolescentes com o referido quadro devem ser tratadas como suspeitos de COVID-19. Os pediatras devem estar alertas para o pronto reconhecimento destes casos, incluindo crianças com febre prolongada e não esclarecida, possibilitando o reconhecimento e o manejo adequado e oportuno, durante a hospitalização nos serviços de emergência, enfermarias e/ou unidades de terapia intensiva.

3.2. Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

Considerando que os casos relatados ocorreram dias ou semanas após a COVID-19, sugerindo que esta síndrome inflamatória pode ser uma complicação tardia caracterizada por resposta imunológica desproporcional à infecção, e que alguns pacientes relatados apresentaram marcadores de função miocárdica elevados (troponina e pró-BNP), não

estaria indicado o uso de medicamentos antivirais a princípio. São considerações importantes quanto à abordagem terapêutica:

- Uso apropriado de equipamento de proteção individual (EPI).
- Atentar para a possibilidade de rápida deterioração e agravamento da inflamação.
- Antibioticoterapia empírica deve ser iniciada de acordo com os protocolos locais de sepse após coleta de hemoculturas.
- Coleta de exames complementares: hemograma completo, urina tipo 1, eletrólitos, coagulograma com fibrinogênio, D-dímero, triglicérides, ferritina, troponina, pró-BNP, CK, sorologias, hemocultura, urocultura.
- Solicitar painel viral respiratório, com pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2.
- Discutir precocemente com equipe de emergência pediátrica, medicina intensiva pediátrica, infectologia e reumatologia pediátricas.
- Considerar a infusão de imunoglobulina intravenosa (2g/kg) e ácido acetil-salicílico (80 mg/kg/dia de 6/6 horas, reduzindo para 3 – 5 mg/kg/dia 1 vez ao dia após 48 horas sem febre) nos casos que preencham critérios para síndrome de Kawasaki.

Ponderar também sobre o uso da imunoglobulina intravenosa se forem preenchidos os critérios para a síndrome do choque tóxico.

CORONAVÍRUS COVID-19

4. ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19, CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS OU SINTOMAS

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse persistente + febre persistente diária ou • Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou • Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: • Dispneia/desconforto respiratório OU pressão persistente no Tórax OU saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada de lábios ou rosto • Hipotensão

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS LEVES	Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Prescrever medicamento sintomático

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	Difosfato de cloroquina =D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		Afastar outras causas de gravidade (Pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com Ecografia por risco de Restrição de Crescimento Intra-Uterino. Não há contra-indicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em GESTANTES	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	<p>Internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide - Considerar uso de corticóide para maturação pulmonar conforme protocolos convencionais - Se Síndrome respiratória aguda grave, antecipar a resolução do parto (considerar parto instrumental/via alta) <p>Difosfato de cloroquina</p> <p>=D1: 500 mg 12/12h (300 mg de cloroquina base)</p> <p>=D2 ao D5: 500 mg 24/24h (300 mg de cloroquina base)</p> <p>+</p> <p>Azitromicina</p> <p>=500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

5. NOTAS EXPLICATIVAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo. No caso de pacientes pediátricos ou de pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, esclarecendo os possíveis efeitos adversos da medicação.

2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.

3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.

4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco e

miastenia grave.

5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.

6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina. A retinotoxicidade relaciona-se com a dose acumulada. No caso da cloroquina, o risco aumenta de modo significativo quando a dose cumulativa excede 300 gramas. No caso da hidroxicloroquina, há maior risco com doses cumulativas que ultrapassam 1.000 gramas.

7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (deve haver monitoramento), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatran (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.

9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfiria e doenças mentais.

10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.

11. Avalie as interações com outros medicamentos, especialmente em pacientes críticos ou oncológicos. Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT incluem: azitromicina, voriconazol, ondasetrona, metadona, ciprofloxacina, clorpromazina, cisaprida, risperidona e domperidona. Se QTc for superior a 450 milissegundos, não se deve iniciar a hidroxicloroquina. Se prolongamento do QTc for acima de 25% da linha de base, o tratamento deve ser suspenso.

12. Para pacientes hospitalizados com sinais de gravidade e evidências laboratoriais de “tempestade de citocinas”, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.

13. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.

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

CORONAVÍRUS

COVID - 19

15. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.

16. Investigar e tratar anemia.

17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.

18. Monitorar o uso de anticoagulantes.

19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, Desidrogenase Láctica, troponina, CK-MB, Pró-BNP, 25 OHVitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.

20. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.

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. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de Cloroquina ou Hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.

22. Cada comprimido de 250 mg de Difosfato de Cloroquina equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25 mg/Kg.

23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do Ddímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.

24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

25. No âmbito do enfrentamento à pandemia, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) produz sínteses de evidências científicas para subsidiar a tomada de decisão do gestor federal do Sistema Único de Saúde. Desta forma, cabe destacar que produz os INFORMES DIÁRIOS DE EVIDÊNCIAS - COVID-19 com o objetivo de informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, os informes apresentam uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemá-

ticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros). Os informes são elaborados desde 06 de abril de 2020. Até o momento, foram produzidos 71 informes, o que corresponde a um total de mais de 1000 artigos analisados. Os informes podem ser consultados em, <https://coronavirus.saude.gov.br/profissional-gestor>. As evidências sobre prevenção e tratamento da COVID-19 são objeto de constante monitoramento desse Departamento, pois trata-se de informação crucial no enfrentamento da pandemia.

26. Em cumprimento à decisão proferida nos autos da Ação Civil Pública nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, conforme Parecer de Força Executória nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, de 03/07/2020 (<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/decisao-judicial.pdf>) são partes integrantes do presente documento:

I) Ofício nº 69/2020/VICE-PRES GESTÃO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ, de 08/06/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/OFICIO-69-2020-VICE-PRES-GESTAO-DESENVOL-INSTITUCIONAL-FIOCRUZ.pdf>

II) Nota Técnica nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA, de 05/06/2020:

<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/July/16/NOTA-TECNICA-102-2020-SEI-GADIP-CG-ANVISA.pdf>

27. A conceituação de Nota Informativa consta no Manual de Redação da Secretaria de Vigilância em Saúde como um documento em que se faz a exposição de um assunto específico com dados e análises relevantes do ponto de vista da administração pública, técnico-científico ou jurídico. Notas Informativas podem ser elaboradas por iniciativa do profissional encarregado ou de seus superiores hierárquicos para o esclarecimento de gestores da área da saúde, da imprensa ou do público em geral (BRASIL, 2014). Informações de caráter e objetivos semelhantes já foram veiculadas pelo Ministério da Saúde em oportunidades anteriores, visando potencializar o benefício à população, como pode ser exemplificado na publicação do Manual destinado ao manejo clínico da Chikungunya (Brasil, 2017).

6. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

6.1. Coordenação

Antônio Elcio Franco Filho (Secretaria Executiva - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Arnaldo Correia de Medeiros (Secretário de Vigilância em Saúde - Ministério da

Saúde – Brasília, DF)

Raphael Camara Medeiros Parente (Secretário de Atenção Primária à Saúde -
Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Luiz Otávio Franco Duarte (Secretário de Atenção Especializada à Saúde -
Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Secretária de Gestão do Trabalho e da Educação
na Saúde - Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Robson Santos da Silva (Secretário Especial de Saúde Indígena - Ministério da
Saúde – Brasília, DF)

Hélio Angotti Neto (Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos
Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde – Brasília, DF)

6.2. Elaboração e Revisão Técnica

Alessandro Glaucos dos Anjos de Vasconcelos (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Francisco Eduardo Cardoso Alves (Instituto de Infectologia Emilio Ribas/SES – São Paulo)

Francisco José Costa Eleutério (Universidade Estadual do Ceará; Hospital Geral de Fortaleza – Fortaleza, CE)

Gerlane Baccarin (Instituto de Modernização Pública – Governo do Estado de Roraima)

Hélio Angotti Neto (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

João Marcos de Meneses e Silva (Hospital Universitário de Brasília / UnB; Hospital da Região Leste / SES – Brasília, DF)

José Roberto Fioretto (Faculdade de Medicina de Botucatu; Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP)

Juang Horng Jyh (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – São Paulo, SP; Hospital Municipal “Dr. Carmino Caricchio” – Tatuapé, SP)

Laura Tiriba Appi (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Lígia Helena Ferreira Melo e Silva (Hospital Materno Infantil de Brasília/SES; Hospital Universitário de Brasília /UnB – Brasília, DF)

Mário Ferreira Carpi (Faculdade IBCMED; Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Paulista de Terapia Intensiva – São Paulo, SP)

Mayra Isabel Correia Pinheiro (Ministério da Saúde – Brasília, DF)

Thallys Ramalho Suzart (Sociedade Brasileira de Pediatria – Rio de Janeiro, RJ; Hospital Santa Helena de Brasília – Campinas, SP)

6.3. Colaboração

Adelaide Martins Alves

Ana Carolina Menezes da Silva Braga

Bruna Gisele de Oliveira

Camila Ferreira Alves Simões

Demétrio de Lacerda Caetano dos Santos

Etna de Jesus Leal

Evandro Medeiros Costa

Felipe Fagundes Soares

Fernanda Luiza Hamze
Luana Gonçalves Gehres
Lucas Santos Ávila
Luciana Guilhem de Matos
Mariana de Carvalho e Vasconcelos
Pâmela Moreira Costa Diana
Paulo da Fonseca Valença Neto
Sílvia Lustosa de Castro

6.4. Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

6.5. Citação Sugerida

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p.

REFERÊNCIAS:

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) a respeito de micronutrientes e probióticos na infecção por COVID-19. Internet, <https://abran.org.br/2020/05/01/posicionamento-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-a-respeito-de-micronutrientes-e-probioticos-na-infeccao-por-covid-19/>
2. BERGHELA, Vincenzo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pregnancy issues. UpToDate. Internet, https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-pregnancy-issues?search=covid%20pregnan-%20cy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de-%20fault&display_rank=2#H3682062658
3. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 71(11), 2012, p. 1771– 1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>

CORONAVÍRUS COVID-19

4. BOELIG, Rupsa C.; MANUCK, Tracy; OLIVER, Emily A.; et al. Labor and Delivery Guidance for COVID-19. American Journal of Obstetrics & Gynecology, vol. 2(2), 2020, p. 1-10. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933320300409?via%3Dihub>
5. BOWLING, Brad. Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Chikungunya. Manejo Clínico. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Redação da Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Internet, <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/04/Manual-Redacao-Completo.pdf>
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA EM SAÚDE. Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada. Internet, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/14/Protocolo-de-Manejo-Clinico-para-o-Covid-19.pdf>
9. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Versão 3. Internet, <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/Diretrizes-Covid19.pdf>
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
11. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
12. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>

13. CHAMIEH, Amanda; AFIF, Claude; EL-HAJJ, Girard; et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. MedRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.28.20114835v1>
14. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. HIV Medicine, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>

CORONAVÍRUS COVID-19

15. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
16. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
17. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
18. CHIOTOS, Kathleen; HAYES, Molly, KIMBERLIN, David W.; et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Disease Society, publicado em 22 de abril, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318706/>
19. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID- 19. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
20. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
21. CORRÊA, Thiago Domingos; MATOS, Gustavo Faissol Janot de; BRAVIM, Bruno de Arruda; et al. Recomendações de suporte intensivo para pacientes graves com infecção suspeita ou confirmada pela COVID-19. Einstein (São Paulo). 29 de maio de 2020. Internet, <https://journal.einstein.br/pt-br/article/recomendacoes-de-suporte-intensivo-para-pacientes-graves-com-infeccao-suspeita-ou-confirmada-pela-covid-19/>

22. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
23. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
24. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
25. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
26. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. Lancet Infectious Diseases, vol. 18 (10), 2018, p. 1097–1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
27. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. Journal of General Virology, vol. 82 (3), 2001, p. 623–30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
28. ESCOLA DE MEDICINA FETAL DE BARCELONA. Coronavírus (COVID-19) y embarazo. Internet, <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/covid19-embarazo.html>
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>

30. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Protocolo de Atendimento no Parto, Puerpério e Abortamento durante a Pandemia da COVID-19. Internet,
<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>
31. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, nº 5, 2019, p.4-5. Internet,
<https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
32. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. AIDS, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. Internet,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
33. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
34. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
35. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Nota Técnica Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Internet, https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica.pdf
36. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience Trends, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
37. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>

CORONAVÍRUS COVID - 19

38. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARCoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
39. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaios Clínicos. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
40. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. Internet, <https://bitly.com/4OaZH>
41. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). Clinical Trials. Internet, <https://bitly.com/3Bkii>
42. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint, publicado em maio - online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
43. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Journal of Molecular Biology, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
44. JOSEPH, Tinku. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
45. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Lowcost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. The Journal of the Association of Physicians of India, vol 52, 2004, p. 597–598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
46. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>

CORONAVÍRUS COVID-19

47. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
48. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264–68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
49. KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *MedRxiv preprint*, maio de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1>
50. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymothy A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
51. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635– 649. Internet, <https://tinyurl.com/yygfevap>
52. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
53. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, publicado em abril – online, 2020. Internet, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
54. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, publicado online, 2019. Internet, <https://tinyurl.com/y5anv3lj>

55. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? British Medical Journal, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
56. MEHRA, Mandeep R.; RUCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet, vol. 395(10240), 2020, p. 1820. Internet, <https://tinyurl.com/yajr224x>
57. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. Preprints, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
58. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
59. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Medicine and Infectious Disease, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
58. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Internet, <https://tinyurl.com/y5s4t76y>
59. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? Lancet Infectious Diseases, vol 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
60. OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valentín. A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications. MedRxiv preprint, 12 de junho de 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1>
61. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. HIV Medicine, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>

62. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. International Journal of Gynecology and Obstetrics, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
63. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. The New England Journal of Medicine, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
64. RISCH, Harvey A. Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. American Journal of Epidemiology, 27 de maio de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/yao5pvq7>
65. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
66. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS & GYNAECOLOGISTS. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare Professionals. Version 6. Internet, <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
67. ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2020). Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Internet, <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
68. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. Thrombosis and Haemostasis, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
69. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>

70. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
71. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. The Lancet Infectious Diseases, vol. 3 (11), 2003, pp.722-727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
72. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. The Lancet Infectious Diseases, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
73. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, vol 35 (3), 1996, p. 223–32. Internet, <https://tinyurl.com/y6ove9gc>
74. SCHWARTZ, David A.; GRAHAM, Ashley L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses, vol. 12(2), 2020, p. 194. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32050635/>
75. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. Journal of General Virology, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
76. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. Jornal de Pediatria, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. Internet, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&lng=en
77. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. Diabetes & Metabolic

CORONAVÍRUS COVID-19

- Syndrome: Clinical Research & Reviews, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
78. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. The Journal of Emergency Medicine, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. Internet, <https://tinyurl.com/y6xyj5qn>
 79. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS. Recomendaciones del Comité Respiratorio en el Contexto de Infección por SARS-COV2 (COVID 19).
 80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE REUMATOLOGIA. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/yvhffgcq>
 81. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/y4sanqun>
 82. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020. Internet, <https://tinyurl.com/y667bjvw>
 83. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open–label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
 84. THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Internet, <https://tinyurl.com/y6g8frdr>
 85. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist’s Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. Internet, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

CORONAVÍRUS COVID-19

86. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal, vol. 2 (1), 2005, p. 69. Internet, <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69>
87. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
88. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Internet, <https://tinyurl.com/ybjjq9vd>
89. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
90. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março – online, 2020, p. 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
91. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
92. ZHANG, Zhong. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. Publicado em abril – online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
93. ZHAO, Xiaoxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril – online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

CORONAVÍRUS COVID - 19

ANEXO:

Termo de Ciência e Consentimento (0014934764)

Brasília, 30 de julho de 2020.

Termo de Ciência e Consentimento

Hidroxicloroquina/Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID 19

DIAGNOSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

COVID 19 causada pelo coronavírus SARS- COV 2

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina

OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças autoimunes como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (in vitro). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina.
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, distúrbio do fígado, distúrbio cardíaco e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais.

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada a azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

CORONAVÍRUS COVID - 19

Também foi informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para essa situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodialise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, após conhecer os riscos supramencionados e dar meu/ma autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo.

Esta autorização é dada ao(s) médico(s) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s).

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura.

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

_____ de _____ de _____ (por nome)
<input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável
Nome: _____
Assinatura: _____

DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

CONFIRMO que expliquei detalhadamente para o(s) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(is), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento o(s) procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

_____ de _____ de _____ (por nome)
Nome do Médico: _____ CRM: _____
Assinatura: _____

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

Referência: Processo nº 25000.070255/2020-12
SEI nº 0015987248

***EM SUBSTITUIÇÃO A NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, QUE SUBSTITUIU A NOTA INFORMATIVA Nº 09/2020-SE/GAB/SE/MS PARA INCLUSÃO DO SUBITEM 26 NO ITEM 5. NOTAS EXPLICATIVAS, EM CUMPRIMENTO À DECISÃO JUDICIAL PROFERIDA NOS AUTOS DA AÇÃO CIVIL PÚBLICA nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ, DA 15ª VARA FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, CONFORME PARECER DE FORÇA EXECUTÓRIA Nº 00034/2020/CGJ/PRU2R/PGU/AGU, DE 03/07/2020.**

CORONAVÍRUS **COVID-19**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

