



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

NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19.

2. **JUSTIFICATIVA**

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

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

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

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

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

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

2.7. Algumas publicações científicas internacionais têm sugerido que esses fármacos podem inibir a replicação de SARS COV, por meio da glicosilação terminal da Enzima Conversora de Angiotensina 2, produzida pelos vasos pulmonares, que pode afetar negativamente a ligação vírus receptor (Al Bari, 2017 e Savarino 2006). Com relação ao SARS COV 2, Gautret e colaboradores demonstraram que após 6 dias de tratamento com hidroxiclороquina (e hidroxiclороquina em associação com azitromicina), 70% dos pacientes estava sem detecção viral em relação ao grupo controle, o que em caráter preliminar, pode sugerir um potencial efeito antiviral no coronavírus humano. Em uma recente revisão sistemática rápida foi observado o efeito da cloroquina na inibição da infecção viral por meio do aumento do pH endossômico, permitindo assim a fusão viral/celular. Ademais, também foi observado que esse medicamento contribuiu para a prevenção da disseminação do vírus em culturas celulares. Os modelos animais incluídos nesta revisão mostraram que a cloroquina e hidroxiclороquina podem interromper a infecção viral. (Paho, 2020).

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

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

3. INDICAÇÕES NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES

Situação clínica	Recomendação	Considerações
Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19* Casos críticos da COVID-19**	Difosfato de Cloroquina: 3 comp. de 150mg 2x/dia no 1º dia (900mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450mg/dia) OU Hidroxicloroquina: 1 comp. 400mg 2x/dia no 1º dia (800mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400mg/dia)	Verifique o eletrocardiograma (ECG) antes do início, risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes prolongadores do intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes
*Dispneia, frequência respiratória $\geq 30/\text{min}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ e/ou infiltração pulmonar $> 50\%$ dentro das 24 a 48 horas **Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos *** Para pacientes abaixo de 60 kg, fazer ajuste de 7,5 mg/kg de peso.		

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

4. OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

4.1. Realizar ECG antes do início da droga e acompanhar durante toda a internação o intervalo QT, pois a cloroquina pode aumentar esse intervalo, especialmente se utilizada com outras drogas que prolongam o QT. A

suspensão se dará por avaliação clínica individualizada.

4.2. Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%.

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

5.1. Com o aumento dos casos da COVID-19 e a velocidade de transmissão do coronavírus no Brasil, projeta-se para a primeira distribuição um quantitativo calculado com base no número de casos notificados no último boletim oficial do MS (25/03/2020) e um estoque de reserva. Portanto, o quantitativo enviado a cada estado e Distrito Federal, será suficiente para atender de imediato os pacientes hospitalizados e para o pronto atendimento de novos casos.

5.2. Fator embalagem do difosfato de cloroquina - caixa com 500 comprimidos. Cada paciente receberá 2 blister c/ 10 comprimidos, para evitar fracionamento. Nenhuma UF receberá menos de 4 caixas (2.000 comprimidos).

5.3. O medicamento será distribuído pelo Ministério da Saúde às Secretarias Estaduais de Saúde, que realizarão o envio aos hospitais de referência de sua região.

5.4. A primeira distribuição será iniciada em 27 de março de 2020.

SANDRA DE CASTRO BARROS

Diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA DE ARAÚJO

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brasília, 27 de março de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 27/03/2020, às 10:52, 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 **0014167392** e o código CRC **68C5CA15**.



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

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

1. **ASSUNTO**

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

2. **JUSTIFICATIVA**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. INDICAÇÕES NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES

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

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

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

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

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

4. OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

4.1. Realizar ECG antes do início da droga e acompanhar durante toda a internação o intervalo QT, pois a cloroquina pode aumentar esse intervalo, especialmente se utilizada com outras drogas que prolongam o QT. A suspensão se dará por avaliação clínica individualizada.

4.2. Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%.

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

5.1. Com o aumento dos casos da COVID-19 e a velocidade de transmissão do coronavírus no Brasil, projeta-se para a primeira distribuição um quantitativo calculado com base no número de casos notificados no último boletim oficial do MS (25/03/2020) e um estoque de reserva. Portanto, o quantitativo enviado a cada estado e Distrito Federal, será suficiente para atender de imediato os pacientes hospitalizados e para o pronto atendimento de novos casos.

5.2. Fator embalagem da cloroquina - caixa com 500 comprimidos. Cada paciente receberá 2 blister c/ 10 comprimidos, para evitar fracionamento. Nenhuma UF receberá menos de 4 caixas (2.000 comprimidos).

5.3. O medicamento será distribuído pelo Ministério da Saúde às Secretarias Estaduais de Saúde, que realizarão o envio aos hospitais de referência de sua região, **PÚBLICO e PRIVADO**.

5.4. A primeira distribuição iniciou-se em 27 de março de 2020. E a medida em que forem surgindo a necessidade de novas entregas, as SES deverão informar ao DAF/SCTIE/MS, para o envio do medicamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

6.1. Esta Nota Informativa atualiza informações nos seguintes itens:

6.2. 2.6 linha 2 - substitui a expressão "apresentação farmacêutica" por "**posologia**";

6.3. 2.7 linha 5 - substitui a expressão "permitindo assim a fusão viral/celular" por "**possivelmente evitando ou impedindo a fusão viral/celular**";

6.4. 2.9 linha 2 - inclui a expressão "**casos confirmados**";

6.5. 3 - Tabela - coluna (Recomendação) - substituiu a expressão "difosfato de cloroquina" por "**cloroquina *****";

6.6. 3 - Na referência: (***) substitui a frase "Para pacientes abaixo de 60kg, fazer ajuste de 7,5mg/kg de peso" por "**Para pacientes abaixo de 60Kg, fazer ajuste de dose para 7,5mg/Kg de peso.**"

SANDRA DE CASTRO BARROS

Diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA ARAÚJO

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Brasília, 31 de março de 2020.



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



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



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0014223901** e o código CRC **1D365896**.

Referência: Processo nº 25000.042783/2020-81

SEI nº 0014223901

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



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
- Anosmia - Ageusia - Coriza - Diarreia - Dor abdominal - Febre - Mialgia - Tosse - Fadiga - Cefaleia	- 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	Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente: - 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	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		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
	Considerar a Internação Hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana		

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	- Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia	
	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	-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	Internação Hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide Sulfato de Hidroxicloroquina D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina 500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

ANEXO A - TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

NOTAS

- 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.
- 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: gravidez, retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, 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.
- O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina.
- 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 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/>
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/>

Brasília, 20 de maio de 2020.



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**.

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)
☐ Paciente ☐ 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 **COVID-19**

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-

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
• Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia	• 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	• 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	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		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 - 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	Internação hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobulina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

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
• Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia	• 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	• 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
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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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

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.		
	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

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	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 <i>Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de Influenza</i>		

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 **COVID - 19**

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
• Anosmia • Ageusia • Coriza • Diarreia • Dor abdominal • Febre • Mialgia • Tosse • Fadiga • Cefaleia	• 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	• 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	Internação hospitalar - 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 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, hematoporfíria 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

C O V I D - 1 9

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 Glaucio 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
Silvia 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>

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

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/>

CORONAVÍRUS 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>

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

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>

CORONAVÍRUS COVID - 19

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/yhffqcg>
 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.

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, 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 _____ (dd/mm/aa)
☐ Paciente ☐ 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____ (dd/mm/aa)
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

C O V I D - 1 9



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**

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL

"KIT-COVID"

Elaborado por: **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)

Revisado por: **Luciana Vieira** (Ft, Msc, PhD)

10 de julho de 2020

Vários agentes farmacológicos estão sendo explorados para o tratamento da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), o registro internacional de ensaios clínicos pode ser encontrado no site da OMS e no clinicaltrials.gov. Alguns estão sendo utilizados a partir de descrição em séries observacionais ou com base em evidências *in vitro* ou ainda extrapoladas. É importante frisar que não há dados controlados que suportem o uso de qualquer um desses agentes, com eficácia e segurança, para o tratamento da COVID-19 (McINTOSH, et al. 2020). No Brasil, a atenção voltou-se de forma enfática à cloroquina/hidroxicloroquina, cujo uso *off-label* tem sido observado na prática (PACHECO et al., 2020) e, mais recentemente, para a ivermectina.

Atualmente, em diversos municípios de diferentes estados do Brasil, tem sido relatada a distribuição dos chamados "KIT-COVID", que se tratam de kits de medicamentos para serem usados como profilaxia ao contágio e/ou aos primeiros sintomas da infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Os kits tem composição variável, sendo que os medicamentos incluídos com mais frequência são: cloroquina ou hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina, prednisona (ou outro corticosteroide). Além da variação de combinação de medicamentos que compõem o "KIT-COVID", também é variável a posologia e as orientações de uso.

Em Porto Feliz, município do Estado de São Paulo, o "KIT-COVID", distribuído pela prefeitura para população que apresentou sintomas iniciais da doença, é composto por hidroxicloroquina, azitromicina, anti-inflamatório e remédio para náusea (WERNECK, 2020). O prefeito de Aruanã (GO), encaminhou equipe da Secretaria Municipal de Saúde para avaliar a iniciativa de Porto Feliz (SP) e não descarta a possibilidade de distribuição destes medicamentos para novos casos ou para população como prevenção (LIMA, 2020).

O governo estadual do Mato Grosso adquiriu grande quantidade dos medicamentos que compõem o "KIT-COVID" para distribuir aos 141 municípios do estado, com o objetivo de favorecer o tratamento precoce dos pacientes de COVID-19. A estratégia visa a disponibilização dos medicamentos na Atenção Básica, Unidades de Pronto-Atendimento (UPAs) e policlínicas do estado, com vista ao tratamento precoce desses pacientes (G1 MT, 2020).

Na prefeitura de Nova Crixás, o kit é composto por azitromicina, prednisona, albendazol, nitazoxanida. E tem o objetivo de amenizar os sintomas nos pacientes com teste positivo para COVID-19. O paciente escolhe se faz o uso da medicação ou não e, caso queira, a Hidroxicloroquina também é disponibilizada. Neste caso o paciente deve se responsabilizar quantos os possíveis efeitos colaterais e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) disponibilizado pelo médico (PREFEITURA DE CRIXÁS, 2020).

Além das iniciativas estruturas pelos entes públicos, circula abundantemente nas redes sociais receitas médicas, protocolos, orientações em áudio e vídeo; acerca do uso de diferentes medicamentos, isolados ou em associação, para prevenção do contágio e/ou para tratamento precoce da infecção pelo SARS-CoV-2. Exemplo disso, circulou nas redes sociais iniciativa popular de distribuição gratuita de Ivermectina em Aparecida de Goiânia (GO). Receitas de diferentes instituições (excluindo o nome do paciente e do médico) também circulam em grupos de Whatsapp disseminando a cultura da automedicação por repetição de receita, que, por si só, já apresenta um grande risco para saúde.

É fundamental ressaltar que diversas entidades científicas e associações médicas fazem eco ao posicionamento do Conselho Federal de Medicina (CFM): “não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID-19” (BRASIL, 2020). E quanto aos medicamentos comumente vinculados ao KIT-COVID, é importante lembrar que não se tratam de medicamentos inócuos, mas sim de medicamentos que possuem efeitos adversos, incluindo a possibilidade de efeitos graves, registrados em bula, a qual faz parte do registro destes medicamentos junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

CLOROQUINA (CQ) OU HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA CQ (FIOCRUZ, 2019) e HCQ (EMS, 2018):
 - a. O uso do medicamento, em doses habituais, pode estar associado a efeitos adversos: no Sistema Nervoso Central, cardiovasculares, digestivos, hematológicos, dermatológicos, renais, entre outros.
 - b. Eventos mais comuns: transtorno da acomodação visual, visão turva, cefaleia, fadiga, nervosismo, ansiedade, apatia, irritação gastrointestinal, náuseas, vômitos, estomatite, prurido, coloração azul-escuro da boca, pele e unhas, branqueamento dos cabelos, queda de cabelos, exantema cutâneo, opacidade da córnea, ataque agudo de porfiria e psoríase em pessoas susceptíveis.
 - c. Apesar de relatados como raros, chamam atenção, devido à possível gravidade: depressão e estimulação psíquica, neurite periférica, neuromiopia; alterações do eletrocardiograma, como inversão da onda T e alargamento do complexo QRS, bloqueio AV, cardiomiopia; insuficiência hepática fulminante, anemia aplástica, trombocitopenia, insuficiência renal em pacientes com deficiência de G-6-PD, ototoxicidade, entre outros.
 - d. A bula prevê contraindicações importantes: CQ – para portador de psoríase ou outra doença esfoliativa, de porfiria, de epilepsia, de miastenia gravis, de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase e para pacientes com problemas graves no fígado (insuficiência hepática avançada). HCQ – maculopatias/retinopatias.
 - e. Existe ainda possibilidade de interações medicamentosas e o risco de efeitos tóxicos graves e irreversíveis, principalmente associado ao uso prolongado, com altas doses.
 - f. A bula adverte que a CQ se trata de um fármaco que apresenta estreita margem de segurança e uma dose única de 30 mg/kg pode ser fatal. E no caso da HCQ, aponta o risco carcinogênico e teratogênico.

2. Revisão sistemática que incluiu 11 estudos incluídos que compararam HCQ ou CQ com a terapia padrão, em 100.497 adultos hospitalizados com Covid-19, mostrou maior risco de qualquer evento adverso com o uso da HCQ quando comparado com a terapia padrão (metanálise de 03 estudos randomizados). Os resultados dos estudos de coorte (03), também submetidos a metanálise, mostraram que a CQ e a HCQ se associaram a maior risco de tontura (um estudo/373 participantes), alteração eletrocardiográfica (um estudo/492 participantes), arritmia ventricular (um estudo/84.160 participantes para HCQ e um estudo/83.012 participantes para CQ), prolongamento do intervalo QT (um estudo/492 participantes) e parada cardiorrespiratória (um estudo/492 participantes) (PACHECO et al. 2020).

AZITROMICINA (AZ)

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA (CIMED, 2020):
 - a. Efeitos indesejáveis relatados em estudos clínicos ou na experiência pós comercialização incluem alterações: sistema sanguíneo e linfático, ouvido e labirinto, gastrintestinais, hepatobiliar, pele e tecido subcutâneo, psiquiátricos, cardíacos, entre outros.
 - b. Apesar de relatados como raros, chamam atenção, devido à possível gravidade: disfunção hepática, convulsões, trombocitopenia, palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular e prolongamento QT e Torsades de Pointes, pancreatite, eritema multiforme, Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), reações adversas a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), nefrite intersticial, disfunção renal aguda, entre outros.
 - c. Assim como com qualquer antibiótico é recomendável a constante observação dos sinais de crescimento de organismos resistentes, incluindo fungos.
 - d. Existe ainda possibilidade interações medicamentosas diversas, que podem impactar na gravidade dos efeitos adversos.
2. Importante ressaltar que antibióticos não têm indicação em infecções virais e seu uso indiscriminado e inadequado favorece a resistência bacteriana (SBI, 2020). Revisão sistemática conduzida por grupos de especialistas da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) não encontrou nenhum ensaio clínico randomizado avaliando a efetividade de antibacterianos empíricos no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana simultânea. Os estudos analisados apontaram que o risco de eventos adversos cardiovasculares da CQ/HCQ, principalmente de arritmias, são potencializados quando em associação com AZ (FALAVIGNA et al, 2020).

IVERMECTINA

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA (NEOQUÍMICA, 2018):
 - a. As reações adversas são, em geral, de natureza leve e transitória, e incluem: aparelho digestivo, sistema nervoso central, reações epidérmicas, reações do tipo Mazzotti e oftálmicas.

- b. O tratamento proposto em bula, trata-se de dose única, anual. Em casos individuais, mediante avaliação e critério médico, pode-se considerar a repetição da dose em intervalo de 3 meses.
 - c. Sobre dose de repetição a bula deixa registrado que Massi e colaboradores publicaram um relato de caso na literatura africana, em 2017, com paciente que apresentou encefalopatia, obnubilação e cegueira bilateral; após dose de repetição, 15 dias após a dose de 150mcg/Kg.
2. Não foram localizados estudos atuais sobre a segurança em doses superiores à dose prevista em bula, nem tão pouco quanto a doses de repetição como proposto por algumas das orientações disseminadas, em mídias sociais e veículos não científicos, para o uso preventivo a COVID-19. Porém uma revisão de literatura recente aponta que, diante dos dados farmacocinéticos disponíveis sobre a ivermectina, a parti de estudos com dosagem clinicamente relevantes (150–800 lg/kg) e excessivas (> 2000 lg/kg) indicam que não seria possível atingir, em seres humanos, as concentrações necessárias para ação inibitória ao SARS-CoV-2. De forma que não há nenhuma justificativa científica plausível para a inclusão desta droga em protocolos terapêuticos de COVID-19 (MOMEKOV e MOMEKOVA, 2020).

PREDINISONA

1. Informações da bula para o profissional de saúde registrada junto à ANVISA (GERMED, 2018):
 - a. As reações adversas dos corticosteroides são relacionadas com a dose duração do tratamento, e podem incluir reações: hidroeletrolíticas, osteomusculares, gastrintestinais, dermatológicas, neurológicas, endócrinas, oftálmicas, metabólicas, psiquiátricas, entre outras.
 - b. Chamam atenção, devido à possível gravidade: insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, hipertensão, agravamento dos sintomas de *miastenia gravis*, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento, manifestação de *diabetes mellitus* latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, pode levar supressão do crescimento fetal ou infantil, entre outros.
 - c. Superdoses não apresentam risco de resultados nocivos, exceto em casos de contraindicações específicas, como em pacientes com *diabetes mellitus*, glaucoma ou úlcera péptica ativa, ou em pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos como digitálicos, anticoagulantes cumarínicos ou diuréticos depletos de potássio.
 - d. A bula recomenda que os pacientes não deverão ser vacinados durante o tratamento com corticosteroides, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e ausência de resposta de anticorpos. Além disso, os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção, dificultando ou retardando a identificação e diagnóstico.

2. Existem evidências de que corticosteroides podem retardar a negatificação viral. Assim, glicocorticosteroides devem ser evitados nos primeiros 7 a 10 dias do início dos sintomas de COVID-19, período em que a resposta viral é relevante (FALAVIGNA et al, 2020). A automedicação e o uso preventivo de corticoides para COVID-19 não devem ser utilizados, pois podem causar efeitos colaterais (SBI, 2020).

No cenário de uma pandemia, o processo médico de decisão clínica, usualmente guiado por uma abordagem racional e baseada em evidência, torna-se emocional. Embora compreensível, isso pode levar a excesso de uso de medicação *off label*, aumentando o risco e ocorrências de eventos adversos. Assim a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) reuniu 27 especialistas (incluindo médicos especialistas de infectologia, medicina interna, pneumologia e terapia intensiva; farmacêuticos; epidemiologistas e especialistas em saúde pública) para elaboração de uma diretriz, com objetivo de guiar os profissionais de saúde no processo de decisão clínica baseada na melhor evidência disponível. Sinteticamente, as recomendações do grupo foram as seguintes (FALAVIGNA et al, 2020):

1. Não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)
2. Não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
3. Não utilizar oseltamivir no tratamento da COVID-19, em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)
4. Utilizar tratamento empírico com oseltamivir em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, onde não se possa descartar o diagnóstico de influenza (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
5. Não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)
6. Não utilizar glicocorticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
7. Não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
8. Utilizar profilaxia para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)
9. Não utilizar heparinas em dose terapêutica de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
10. Não utilizar antibacterianos profilático em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)
11. Utilizar antibacterianos em pacientes com COVID- 19, com suspeita de co-infecção bacteriana (recomendação não graduada)

Diante das recomendações, observa-se que os medicamentos, mais comumente incluídos no KIT-COVID não são recomendados para uso rotineiro no tratamento, nem tão pouco profilático. Antiparasitários não fez parte das análises do grupo, mas foram incluídos pela SBI, em sua publicação de 30 de junho de 2020. Sobre a ivermectina a SBI apontou que, embora hajam evidências *in vitro*, não há comprovação de eficácia e segurança do

uso de tais medicamentos em seres vivos, para o tratamento de COVID-19 (SBI, 2020).

Considerando o dinamismo com que as informações vem sendo alteradas, a SBI acrescentou, em 30 de junho, informações mais recentes que reforçam o posicionamento de consenso supra apresentado (SBI, 2020):

- CQ e HCQ – o uso em profilaxia pós-exposição, ainda não demonstrou benefício. Seu uso no tratamento da COVID-19 nos primeiros dias de doença, em casos de COVID-19 leve e moderada, está sendo avaliado e se aguardam os resultados. Conforme relatório preliminar, de um grande estudo randomizado com grupo controle (Estudo RECOVERY) a HCQ também não teve benefício para pacientes hospitalizados.
- Corticoides – Relatório preliminar (Estudo RECOVERY), demonstrou que o corticoide dexametasona aumenta a sobrevivência em pacientes com COVID-19 grave que necessitam de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. Todavia não devem ser utilizados na prevenção e nas formas leves ou moderadas da COVID-19 (sem indicação de oxigenioterapia), pois não há evidências de benefício nesses casos.

Por fim, alguns KIT-COVID também incluem vitaminas e suplementos alimentares, muito comuns em auto prescrições. A SBI ressalta não haver benefícios comprovados quanto ao uso de vitaminas C ou D, nem zinco; exceto em pacientes que apresentam hipovitaminose ou carência mineral (SBI, 2020).

Orientações sem evidência científica colocam em risco a saúde da população brasileira. O uso de qualquer medicamento fora de sua indicação aprovada (*off-label*) deve ser uma decisão individual do médico, analisando caso a caso e compartilhando os possíveis benefícios e riscos com o paciente (SBI, 2020). Além disso, é vedado ao médico a publicidade sobre tal conduta, de acordo com Código de Ética Médica, capítulo de Publicidade Médica: “Art. 113. Divulgar, fora do meio científico, processo de tratamento ou descoberta cujo valor ainda não esteja expressamente reconhecido cientificamente por órgão competente” (CFM, 2018).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM n 4 de 16 de abril de 2020a. Acessado em 22 de maio de 2020.

CFM. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018.

CIMED. Azitromicina Comprimido Revestido 500mg. Bula para o profissional de saúde. 2020 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

CRIXÁS. Prefeitura. KIT de medicamentos distribuídos pela prefeitura com intuito de amenizar os sintomas da COVID-19. [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

EMS. Sulfato de Hidroxicloroquina Comprimido Revestido 400mg. Bula para o profissional de saúde. 2018 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

FALAVIGNA M. et al. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2020.

FIOCRUZ. Farmanguinhos Cloroquina Comprimido 150mg. Bula para o profissional de saúde. 2019 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

G1 MT. Governo compra lotes de “kit-covid” para distribuir aos 141 municípios do MT. G1 Mato Grosso [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.



GERMED. Prednisona Comprimidos de 5mg a 20mg. Bula para o profissional de saúde. 2018 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

LIMA C. Aruanã pode usar kit de medicamentos sem eficácia sem eficácia comprovada para COVID. O Popular [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

McINTOSH, K.; HIRSCH, M.S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. 2020.

MOMEKOV G., MOMEKOVA D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2020.

NEOQUÍMICA. Ivermectina Comprimido 6mg. Bula para o profissional de saúde. 2018 [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

SBI. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo coronavírus no 15: uso de medicamentos para COVID-19. 2020 [internet]. Acessado em 09 de julho de 2020.

WERNECK N. Kit COVID019 distribuído no interior de SP não tem eficácia, diz especialista. Estado de Minas Nacional [internet]. Acessado em 08 de julho de 2020.

A HIDROXICLOROQUINA É EFICAZ E SEGURA NO TRATAMENTO DA COVID-19?

Elaborado por: **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)

Revisado por: **Luciana Vieira** (Ft, Msc, PhD)

28 de maio de 2020

Desde dezembro de 2019, quando foram noticiados os primeiros casos de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) na China continental (Wuhan, província de Hubei), pesquisas têm sido conduzidas para testar opções terapêuticas para o tratamento e a prevenção desta doença, assim como prevenção de suas complicações.

Vários agentes farmacológicos estão sendo explorados para o tratamento antiviral do COVID-19. O registro internacional de ensaios clínicos pode ser encontrado no site da OMS e no clinicaltrials.gov. Certos agentes farmacológicos estão sendo utilizados a partir de descrição em séries observacionais ou com base em evidências *in vitro* ou extrapoladas. É importante frisar que não há dados controlados que suportem o uso de qualquer um desses agentes, e sua eficácia para o COVID-19 é desconhecida (McINTOSH, et al. 2020). No Brasil, a atenção voltou-se de forma enfática à cloroquina/hidroxicloroquina, cujo uso *off-label* tem sido observado na prática (PACHECO et al., 2020), e tornou-se alvo de debates políticos e populares.

O Conselho Federal de Medicina (CFM), aponta que “não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID-19”. Mas, diante da excepcionalidade da situação declara não ser infração ética a utilização da cloroquina ou hidroxicloroquina, no tratamento da COVID-19, no período da pandemia. Desde que a decisão seja baseada em critério médico e compartilhada com o paciente. É necessário que se obtenha assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido, que explique ao paciente ou familiares (quando for o caso) que não existe, até o momento, nenhum estudo que comprove o benefício do uso da droga para o tratamento da COVID 19; bem como os efeitos colaterais possíveis (BRASIL, 2020a).

Em abril de 2020, analisando o protocolo do Hospital da Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), para o tratamento farmacológico dos casos internados com SARS-COV-2 (figura 01); a equipe técnica do Ministério da Saúde concluiu que:

As referências utilizadas para elaboração da proposta explicam acerca da tempestade inflamatória que ocorre na COVID-19 e sua semelhança à sHLH (síndrome hemofagocítica secundária linfo-histocitose), contudo, a proposta pouco fala sobre o rastreamento e a conduta de tratamento da hiperinflamação.

A hidroxicloroquina e a cloroquina são tratamento promissores, sendo encontrados 25 estudos em andamento no ClinicalTrials.gov, mas é necessária precaução, sobretudo se forem considerados o baixo nível de evidências atualmente disponível e os possíveis eventos adversos do uso dos medicamentos.

Ressalta-se que a bula da cloroquina não indica o uso concomitante da heparina devido a possíveis eventos adversos, como trombocitopenia.

Também foram encontrados estudos envolvendo o tocilizumabe e a imunoglobulina, mas sem resultados conclusivos. (BRASIL, 2020b)

ESTÁGIO	TRATAMENTO PROPOSTO
Estágio I	Repouso e alívio dos sintomas.
Estágio II	Hidroxicloroquina 400 mg ou cloroquina 250 mg; Heparina sódica.
Estágio III	Hidroxicloroquina 400 mg ou cloroquina 250 mg; Heparina sódica; Dexametasona; Imunoglobulina G humana; Tocilizumabe.

Figura 01 – Estágios da SARS-COV-2 e os tratamentos propostos pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (BRASIL, 2020b)

No que se refere aos *Guidelines* publicados por diversas organizações de saúde, com objetivo de auxiliar profissionais de saúde na tomada de decisão e atualizados conforme surjam novas evidências científicas; em abril, foi elaborado pelo MS um documento sintetizando as principais recomendações de *guidelines* internacionais para o enfrentamento da COVID-19, quais sejam: *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – Reino Unido), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC – Estados Unidos), Organização Mundial de Saúde (OMS), Comissão Nacional da Saúde da China, Agência de Saúde Pública do Canadá, *Infectious Disease Society of America*, *International Global Initiative for Asthma* (GINA), *Guidelines for Critical Care of Seriously Ill Adult Patients with Coronavirus (COVID-19) in the Americas* (BRASIL, 2020c).

Tratando do uso da cloroquina ou hidroxicloroquina, o referido documento cita (BRASIL, 2020c):

- O *Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment* publicado pela Comissão Nacional de Saúde da China que recomenda: “a terapia antiviral com ilinterferon-alfa e lopinavir/ritonavir. Outros antivirais também podem ser experimentados, como a ribavirina, a cloroquina e o abidol”.
- *Infectious Disease Society of America*, a partir de um painel de especialistas, recomenda o uso de hidroxicloroquina/cloroquina unicamente no contexto de um ensaio clínico (lacuna do conhecimento); tanto para pacientes internados como para pacientes admitidos em hospital com COVID-19.

Considerando a velocidade de evolução da pandemia e quantidade de publicações e estudos que tem surgido, com qualidade metodológica variável; o MS atualiza as evidências descritas na literatura internacional sobre a COVID-19, resumindo cada estudo identificado e também avaliando a qualidade metodológica dos mesmos, publicando Informes Diários de Evidências. Ressalta-se que a avaliação da qualidade metodológica é essencial, pois aponta para o grau de confiança de uma pesquisa. Analisou-se os Informes Diários de Evidências, da primeira quinzena do mês de maio, que traziam estudos sobre a cloroquina e/ou a hidroxcloroquina no tratamento da infecção pelo SARS-COV-2. Neste período foram publicados 08 informes diários de evidências, todos eles incluíam publicações que abordavam o uso da cloroquina (CQ) e/ou hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19, totalizando 43 publicações sobre o tema. Nenhuma das publicações abordadas apresentou resultados conclusivos quanto ao uso das drogas em questão.

Utilizando-se a classificação metodológica proposta em tais publicações ministeriais distribuiu-se aquelas que tratavam da CQ e HCQ por classes de estudos, conforme a pirâmide de evidências (Figura 02). Os aspectos tratados nas sínteses do MS estão apresentados no Anexo 01.

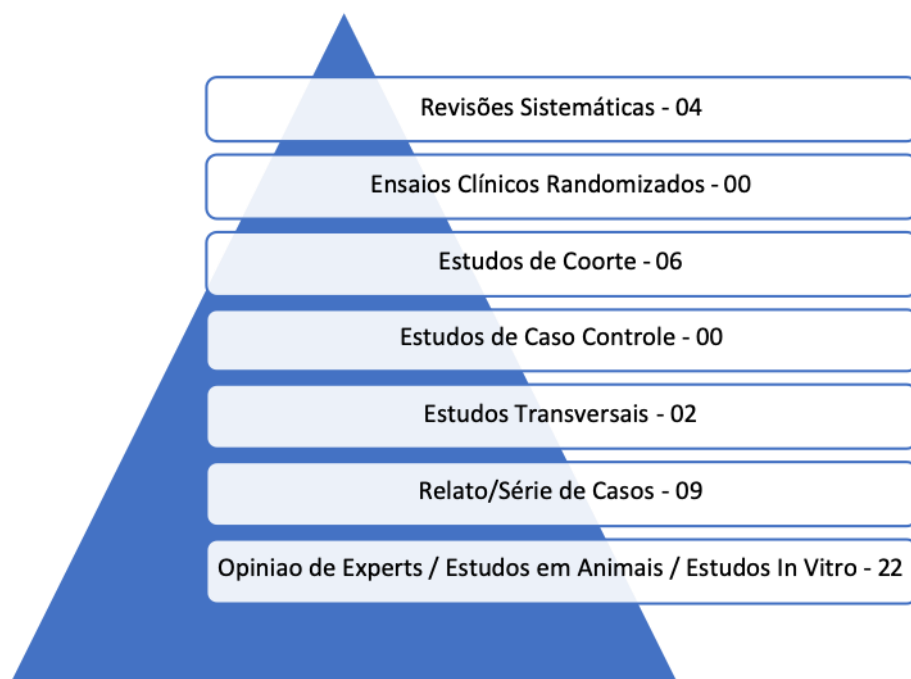


Figura 02 – Pirâmide de Evidência

Em sequência cronológica, dia 20 de maio de 2020, foi publicado o documento “Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19”, no qual o Difosfato de Cloroquina (500mg) ou Sulfato de Hidroxicloroquina (400mg) associados à Azitromicina (500mg) foram os dois únicos protocolos medicamentosos apresentados; para pacientes com sintomas leves, moderados ou graves; sem variação na dose indicada (BRASIL, 2020d).

Considerando que existe uma dissonância entre as publicações federais, optou-se por buscar Revisões Sistemáticas e/ou Revisões Rápidas, para melhor análise. Segundo o Guia Preliminar da Cochrane, as Revisões Rápidas são adequadas para: subsidiar a tomada de decisão, abordar questões de saúde urgentes e emergentes e de alta prioridade (GARRITTY et al., 2020); estando adequadas para a situação atual vivenciada frente a pandemia de SARS-COV-2.

Busca realizada na base Cochrane localizou 04 publicações (Quadros 01, 02, 03, 04), e a busca manual, 01 publicação (Quadro 05).

1. CORTEGIANI et al. 2020 (10 de março de 2020)

Bases pesquisadas	PubMed e EMBASE Chinese Clinical Trial Registry, ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Data limite da busca	01 de março de 2020
PICO	Não apresentada
Tipo de estudo buscado	Nenhuma restrição
Restrição de língua	Nenhuma restrição
Número de estudos incluídos	06 publicações e 23 estudos registrados em andamento
Conclusões	Há evidências que justificam pesquisas clínicas sobre o tema. Embora sustentado por opinião de especialistas o uso clínico da cloroquina deve ser precedido de aprovação ética. Dados de alta qualidade, provenientes de ensaios clínicos, são urgentemente necessários.

2. TAO et al. 2020 (17 de março de 2020 – data de registro PROSPERO)

Bases pesquisadas	MEDLINE, PubMed, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ISRCTN Register, ClinicalTrials.gov, JAPIC Clinical Trials Information, EU Clinical Trials Register, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang, WanFang Data e VIP Database
Data limite da busca	Em andamento
PICO	P- Homens e mulheres, 18 a 75 anos, COVID-19 confirmada por RT-PCR ou CT de pulmão, início a no máximo 12 dias. I- Fosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina. C- Tratamento padrão conforme guidelines O- Tempo de recuperação clínica, negatização de carga viral, tempo de hospitalização
Tipo de estudo buscado	Ensaio controlado randomizado
Restrição de língua	Não apresentada
Número de estudos incluídos	Em andamento
Conclusões	Em andamento

3. FRIE e GBINIGIE 2020 (25 de março de 2020)

Bases pesquisadas	Pubmed e Google Scholar
Data limite da busca	21 de março de 2020
PICO	Não apresentada
Tipo de estudo buscado	Ensaio controlado randomizado
Restrição de língua	Não apresentada
Número de estudos incluídos	Não apresentada
Conclusões	Há evidências in vitro quanto a habilidade da CQ e HCQ em inibir a atividade do vírus SARS-COV-2. A evidência de efetividade da CQ e HCQ na COVID-19, oriunda de ensaios clínicos in vivo é muito limitada. Quanto aos efeitos adversos, consideram ambas as drogas seguras, considerando seu uso clínico de vários anos.

4. KAPOOR e KAPOOR 2020 (preprint. 30 de março de 2020)

Bases pesquisadas	Pubmed e Google Scholar
Data limite da busca	23 de março
PICO	Não apresentada
Tipo de estudo buscado	Não apresentada
Restrição de língua	Não apresentada
Número de estudos incluídos	19 publicações
Conclusões	Há evidência teórica, experimental, pré-clínica e clínica de eficácia da hidroxicloroquina e cloroquina em pacientes COVID-19. E há evidência adequada de segurança da droga em outras indicações. São necessários mais dados sobre as drogas na COVID-19.

5. PACHECO et al. 2020 (25 de maio de 2020)

Bases pesquisadas	Cochrane Library (via Wiley), EMBASE (via Elsevier), LILACS (via BVS), MEDLINE (via PubMed).
	Opengrey, Medrxiv e busca manual
	ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Register Platform (ICTRP/WHO), que inclui entre outros registros o Chinese Clinical Trial Registry (http://www.chictr.org.cn).
Data limite da busca	22 de maio de 2020
PICO	P- Pessoas com suspeita (incluindo exposição) ou infecção confirmada por COVID-19 I- Hidroxicloroquina ou cloroquina C- Medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou qualquer outro tratamento ativo. O- Desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.
Tipo de estudo buscado	ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos <i>quasi</i> -randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle. Estudos sem um grupo comparador não foram considerados.
Restrição de língua	Nenhuma restrição
Número de estudos incluídos	119 estudos (11 já publicados e 109 em andamento)
Conclusões	Os estudos sugerem: (a) algum benefício da hidroxicloroquina na redução do tempo até a melhora da febre e da tosse, mas não na probabilidade de melhora clínica global; (b) maior tempo de permanência em UTI, maior risco de ventilação mecânica, maior risco de eventos adversos graves (como arritmia ventricular e parada cardiorrespiratória) e de morte associados com a exposição à cloroquina e/ou hidroxicloroquina. Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina quanto à negatificação da carga viral e à melhora do aspecto radiológico. Os efeitos do uso da hidroxicloroquina quanto ao tempo de hospitalização foram divergentes entre os estudos.

Considerando que apenas duas das referências localizadas apresentaram todos os requisitos metodológicos dos protocolos de revisão sistemática ou revisão rápida da Cochrane, e que uma delas trata-se de registro de protocolo de pesquisa, ainda sem resultados, discute-se com mais ênfase os resultados apresentados por PACHECO et al. (2020). O fato de ser a publicação mais recente também é relevante, uma vez que se percebe um aumento diário de publicações sobre o tema.

Com o objetivo de identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina (HCQ) e da cloroquina (CQ) para Covid-19; os autores realizaram Revisão

Rápida, atualizando-a periodicamente. Os estudos incluídos foram submetidos a avaliação metodológica e/ou de risco de viés: ROBINS-I (ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado, estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte) e Tabela de Risco de Viés da Cochrane (ensaio clínico randomizado). Quando possível (resultados de estudos homogêneos) foi realizada metanálises dos dados. Foi utilizada a abordagem GRADE para avaliar o grau de certeza das evidências (PACHECO et al. 2020).

Os 11 estudos incluídos (03 ensaios clínicos randomizados, 01 ensaio clínico não randomizado, 01 coorte prospectivo e 06 coortes históricos) compararam HCQ ou CQ com a terapia padrão, em 100.497 adultos hospitalizados com Covid-19. Os resultados encontrados pelos autores, segundo desfecho, estão relatados abaixo (PACHECO et al. 2020).

1. **Negativação de carga viral (% de participantes):** nesse aspecto foi possível realizar metanálise de dois estudos randomizados e não encontrou diferença significativa entre o grupo HCQ e o grupo que recebeu terapia padrão, após 7 e 14 dias. Os três estudos comparativos não randomizados avaliaram a negativação da carga viral em diferentes momentos, impossibilitando a análise quantitativa. Relataram taxa de negativação mais elevada no grupo CQ ou HCQ quando comparadas com a terapia padrão.
2. **Tempo para negativação da carga viral:** foi avaliado por quatro estudos, não foi possível a metanálise. Os ensaios clínicos (02) não identificaram diferença entre HCQ e a terapia padrão, enquanto os estudos comparativos não randomizados (02) sugeriram um menor tempo até a negativação viral com o uso de CQ ou HCQ.
3. **Melhora clínica (tempo para melhora clínica, melhora da tosse e melhora da febre):** esse desfecho foi analisado de formas distintas por dois estudos. Um deles identificou menor intervalo de tempo até a melhora da febre e da tosse com o uso da HCQ. O outro não encontrou benefícios com o uso da HCQ quanto à proporção de participantes com melhora clínica após 28 dias, nem tão pouco no tempo para atingir a melhora clínica.
4. **Necessidade de ventilação mecânica:** metanálise, de 04 coortes retrospectivos, mostrou aumento do risco de ventilação mecânica associado à exposição à HCQ quando comparado com a terapia padrão, houve alta heterogeneidade estatística. Um estudo avaliou a CQ e mostrou aumento do risco de ventilação mecânica quando comparado com a terapia padrão.
5. **Progressão radiológica:** metanálise, de 02 ensaios clínicos randomizados, não identificou diferença entre HCQ e terapia padrão após 3 a 5 dias ou após 14 dias
6. **Tempo de hospitalização:** 05 estudos observacionais analisaram esse desfecho, mas não foi possível realizar metanálise pois os resultados foram apresentados em medianas e intervalos interquartil em 03 deles. Os resultados foram inconsistentes, 02 estudos sugeriram um benefício e 03 não identificaram qualquer benefício dos medicamentos quando comparados a terapia padrão.
7. **Tempo de permanência em UTI:** Os resultados mostraram, em média, um tempo mais longo de permanência em UTI entre os pacientes que usaram CQ e HCQ. Este desfecho foi analisado por apenas um estudo (coorte retrospectivo).
8. **Eventos adversos:** A metanálise dos estudos randomizados (03) mostrou maior risco de qualquer evento adverso com o uso da HCQ quando comparado com a terapia padrão. Os resultados dos estudos de coorte (03), também submetidos a metanálise, mostraram que a CQ e a HCQ se associaram a maior risco de tontura

(um estudo/373 participantes), alteração eletrocardiográfica (um estudo/492 participantes), arritmia ventricular (um estudo/84.160 participantes para HCQ e um estudo/83.012 participantes para CQ), prolongamento do intervalo QT (um estudo/492 participantes) e parada cardiorrespiratória (um estudo/492 participantes).

9. **Mortalidade:** 03 ensaios clínicos randomizados (242 participantes) não observaram mortes em nenhum dos grupos durante o período do estudo. A metanálise dos estudos não randomizados (05) sobre HCQ identificou um risco aumentado de morte em comparação com a terapia padrão, mas com alta heterogeneidade estatística (inconsistência). Um estudo não randomizado não foi considerado na metanálise pois apresenta incongruências na apresentação dos dados e na análise da mortalidade e está sendo revisado pelos autores. Os resultados dos estudos não randomizados sobre CQ (02) mostrou aumento da mortalidade associada à exposição ao medicamento

A certeza da evidência, avaliada pela metodologia GRADE, foi considerada “muito baixa” para todos os desfechos avaliados, exceto para o tempo de permanência em UTI (baixa). As limitações inerentes ao delineamento e a qualidade metodológica (risco alto ou crítico de viés) dos estudos reduzem muito a confiança em todos os resultados apresentados (PACHECO et al. 2020).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM n 4 de 16 de abril de 2020a. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica – Tratamento farmacológico para casos internados com SARS-COV-2, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. 2020b. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Informativo – Guidelines. 2020c. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19. 2020d. (acessado em 22 de maio de 2020)
- BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. Informe Diário de Evidências – COVID-19 (15 de maio de 2020). 2020.
- CORTEGIANI A. et al. A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Chloroquine for the Treatment of COVID-19. Epub 2020.
- FRIE K, GBINIGIE K. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. CEBM. 2020.
- GARRITY C. et al. Cochrane Rapid Reviews. Interim Guidance from the Cochrane Rapid Reviews Methods Group. 2020.
- McINTOSH, K.; HIRSCH, M.S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). UpToDate. 2020.
- OLIVEIRA H.C. et al. Nota Técnica 01 COVID-19. Hospital Universitário Júlio Müller / Universidade Federal do Mato Grosso. 2020.
- PACHECO RL. et al. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. 2020 (acessado em 28 de maio de 2020).
- TAO L et al. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia 2019. PROSPERO 2020. (acessado em 22 de maio de 2020)

TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19

Valéria Florêncio (Enf, Esp), **Péricles Dourado** (BM, Msc)
Luciana Vieira (Ft, Msc, PhD), **Alessandra Lima** (CD, Msc, PhD)
31 de março de 2021

Uma resposta a ser alcançada durante a pandemia da COVID-19 é qual terapia medicamentosa a ser utilizada de forma exitosa e sem comprometer a saúde do paciente. Desde o surgimento dos primeiros casos, cientistas do mundo inteiro têm elaborado estudos de novos medicamentos ou de reaproveitamento de medicamentos que combata o vírus da COVID-19 ou, pelo menos, minimize os danos causados pela doença. No entanto, mesmo após vários estudos, os cientistas estão divididos entre aqueles que apoiam o uso de determinados fármacos para impedir o agravamento da doença ou até mesmo a contaminação pelo vírus (o chamado “kit-covid”) e aqueles que afirmam ser uma falácia o uso de tais medicamentos e que o uso dos mesmos pode inclusive comprometer ainda mais a saúde do paciente.

Os principais fármacos pesquisados para o tratamento precoce da COVID-19 são:

- Ivermectina – indicada para o tratamento de infecção por parasitas como a *estrongiloidíase* intestinal, *oncocercose*, *filariose* (elefantíase), *escabiose* (sarna), *pediculose* (infestação de piolho) e *ascaridíase*. As reações adversas mais comuns são diarreia, náusea, falta de disposição, dor abdominal, falta de apetite, constipação e vômitos, no entanto em situação de superdosagem o paciente pode apresentar ataques convulsivos, alteração do equilíbrio, dispneia e alterações na sensibilidade (ABBOTT, 2021). De acordo com Alam et al (2020), esta droga já apresentou eficácia satisfatória contra vírus de ácido ribonucléicos (RNA) como da Zika, influenza A, febre amarela e outros, assim como contra vírus de ácido desoxirribonúcleico (DNA) como o parvovírus e o herpes vírus bovino.
- Cloroquina ou Hidroxicloroquina – medicamento de uso oral, com efeito acumulativo é indicado para tratamento de afecções reumáticas e dermatológicas, artrites reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico ou discoide e tratamento da malária. Reações adversas muito comuns ou comuns do uso deste fármaco são o aparecimento de dores abdominais, diarreia, náuseas, vômitos, visão turva, cefaleia, perda do apetite, mudança rápida do humor, erupção cutânea e prurido. Seu uso prolongado pode provocar retinopatias, mesmo em doses terapêuticas. A superdosagem pode levar a choque cardiovascular, convulsões, hipocalemia, hipoglicemia, alterações do ritmo e condução cardíaca (prolongamento do intervalo QT, arritmias, taquicardia ventricular, bloqueio atrioventricular), parada cardíaca e respiratória e morte súbita (EMS, SD).

- Corticóides – as drogas desta categoria mais utilizados são a prednisona e a dexametasona.
 - ✓ Prednisona – indicada principalmente para doenças osteomusculares, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratórias, hematológicas e distúrbios do colágeno, promovendo um efeito anti-inflamatório, antireumático e antialérgico. Entre os males mais comuns provocados pelo uso da medicação estão alterações eletrolíticas (retenção de sódio, perda de potássio, aumento da pressão arterial), alterações osteomusculares (fraqueza muscular, perda de massa muscular, osteoporose), alterações gastrointestinais (hemorragia gástrica, distensão abdominal), entre outras. A retirada rápida do uso da medicação pode provocar insuficiência da suprarrenal (ACHÉ, 2017).
 - ✓ Dexametasona – tem ação anti-inflamatória, indicada para doenças alérgicas, articulares (reumáticas/artrites), pulmonares, entre outras. É contra indicada para infecções fúngicas. O uso prolongado pode provocar imunossupressão. Alguns dos males que podem aparecer com seu uso são retenção de líquido, retenção de sódio, hipocalcemia, hipertensão arterial, hipersudorese, formigamento, convulsões, vertigem, cefaleia, entre outros (FRESENIUS KABI, 2021).
- Azitromicina – antibiótico indicado para infecções do trato respiratório superior (sinusite, faringite) e inferior (bronquite e pneumonia bacterianas), afecções da pele e tecidos moles, otite média, infecções genitais (cancro mole, clamídia, gonorréia e sífilis). Os efeitos indesejados podem ser a diarreia, vômitos, desconforto abdominal, dispepsia, hepatite medicamentosa, cefaleia, convulsões, astenia e mal-estar geral (EUROFARMA, 2016)
- Antivirais (AV) - Os principais AV testados contra a COVID 19 são o remdesivir, lopinavir e ritonavir.
 - ✓ O remdesivir é um medicamento experimental utilizado inicialmente para a doença ebola e testado para a COVID – 19. A principal reação adversa encontrada até o momento foi o aumento das transaminases, seguido de cefaleia, náuseas e erupções cutâneas. Todos os estudos realizados para determinar as interações medicamentosas foram *in vitro*. Não há estudo suficiente sobre sua ação e reações adversas no período gestacional ou de amamentação. Não foram avaliados a farmacocinética da droga no comprometimento hepático e renal e nem em populações específicas por sexo, idade e raça. Esta medicação não deve ser utilizada concomitantemente com a Cloroquina ou Hidroxicloroquina (EC, 2020).
 - ✓ Lopinavir/ritonavir – inibidor da protease que controla a quantidade de vírus circulante no organismo e aumenta o número de células de defesa. Esta droga é indicada, em combinação com outras drogas, para o tratamento da infecção do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). As reações adversas mais comuns são:

diarreia, náuseas e infecções do trato respiratório superior (ABBVIE BRASIL, 2020).

- Interferon beta-1a – indicado no tratamento de esclerose múltipla ou eventos de desmielinização. Contraindicado a pacientes com depressão severa, pensamentos/ideação suicida, gestantes, lactantes e menores de 12 anos. As reações adversas muito comuns e comuns são: cefaleia, mialgia, calafrios, febre, perda de apetite, astenia, insônia, depressão, rubor, coriza, diarreia, náuseas, vômitos, dormência ou formigamento da pele, erupções cutâneas, hematomas, rigidez muscular e articular. Alguns pacientes podem apresentar alterações hepáticas (BIOGEN, 2017).

No intuito de atualizar o andamento dos estudos sobre o tratamento precoce da COVID-19 foi feito uma revisão bibliográfica nas principais revistas médicas especializadas, bibliotecas virtuais (PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Scielo), além de órgãos governamentais (OPAS, OMS, FDA) e centros especializados (CDC), entre outros. Foram encontrados 38 estudos, sendo que apenas 17 estudos estavam publicados com resultados, pelo menos preliminares, da fase 3. Assim aqui é apresentado um resumo dos resultados das principais pesquisas, sejam os mesmos a favor ou contra o tratamento precoce da doença.

Um estudo observacional realizado com 118 profissionais da saúde em um hospital na cidade Dhaka (Bangladesh), sendo 60 do grupo controle e 58 do grupo experimental, chegou a conclusão que o uso mensal de 12mg de ivermectina durante 4 meses reduz significativamente a contaminação dos profissionais pelo coronavírus (SARS-CoV-2), sendo a infecção no grupo controle de 73,3% e no grupo experimental de 6,9%. Apesar do resultado positivo, o próprio estudo conclui que devido a pequena amostra, os resultados não podem ser generalizados e estudos em larga escala devem ser realizados para verificar a eficácia da droga como uma profilaxia para o contágio do SARS-CoV-2 (ALAM et al., 2020).

Estudo semelhante realizado por Ahmed et al. (2021) testou por um período de 5 dias o uso da ivermectina e ivermectina + doxiciclina em pacientes com COVID-19. Os pacientes que usaram o placebo negataram a carga viral em média de 12,7 dias, os que usaram somente a ivermectina em 9,7 dias e a combinação ivermectina/doxiciclina em 11,5 dias. Os autores afirmam que a ivermectina é eficaz, no entanto há necessidade de ensaios clínicos maiores para confirmar os resultados.

A FDA (2021) proibiu o uso de ivermectina para o tratamento humana da COVID-19 alegando que esta droga não é um antiviral e deve ser usado, nas doses recomendadas para humanos, no tratamento contra parasitas. A agência alerta que a overdose pode provocar danos como ataxia, bradipneia, ptose, redução de atividade, midríase, coma e morte.

Baseada nas evidências mais recentes, a Agência Europeia de Medicamentos – EMA, também se posicionou contrária ao uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19. Segundo a agência, apesar de estudos laboratoriais indicarem que esta droga pode bloquear a replicação do SARS-CoV-2, esta ação só foi observada quando foram usadas concentrações de ivermectina muito maiores do que aquelas autorizadas para os seus usos já estabelecidos, fato que traz um risco muito alto de toxicidade para o paciente (EMA, 2021).

Estudo realizado em Dallas que levou em consideração as bases fisiológicas, demonstra que o paciente pode receber tratamento ambulatorial eficaz baseado em cinco princípios: redução da transmissão, uso de terapia antiviral combinada, terapia antitrombótica, uso de imunomoduladores e oxigenioterapia, no entanto este estudo não teve ensaio clínico para confirmar essas premissas (McCULLOUGH, 2020). Bianchi (2020) afirma ser necessário ensaios clínicos e uma população amostral significativa para comprovar a eficácia destes fármacos no tratamento da COVID-19.

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), com base em revisão de vários estudos sobre o tratamento da COVID-19, informa que, até o presente momento, não há evidências suficientes de benefícios e segurança terapêutica no uso de nenhuma medicação como tratamento preventivo da COVID-19 (SBI, 2020). A WHO (2021) corrobora com a SBI ao concluir um ensaio clínico com quatro medicamentos (rendesivir, hidroxicloroquina, interferon beta-1a e lopinavir). O estudo foi realizado em 405 instituições de 30 países e com a participação de 11.300 pessoas adultas separados em 5 grupos de forma randomizada. Os resultados apontaram que nenhum dos medicamentos reduziram significativamente a mortalidade, o uso de ventilação mecânica ou o tempo de internação, seja na população geral ou nos grupos.

O antiviral Rendesivir é o primeiro medicamento com indicação aprovada para o tratamento da COVID-19 no Brasil, não deve ser vendido em farmácias e seu uso é estritamente hospitalar. O registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 12 de março de 2021 foi concedido de forma condicional, mediante assinatura de um termo de compromisso em que o laboratório deve continuar os estudos e apresentar os dados complementares sobre o produto ao longo de sua utilização (ANVISA, 2021).

Em um consenso elaborado entre as principais associações médicas brasileiras (intensivista, infectologia e pneumologia e fisiologia) sobre o tratamento ambulatorial ou hospitalar da COVID-19, devido a nível baixo de evidências, não recomendam o uso da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina (exceto em pacientes com diagnóstico de pneumonia bacteriana), oseltamivir, lopinavir/ritonavir, glicocorticóides, tocilizumabe (anti-interleucina 6), heparinas (exceto para pacientes hospitalizados com evidências de distúrbios de coagulação) (FALAVIGNA et al, 2020).

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL, 2020) em revisão sistemática rápida sobre o uso da hidroxicloroquina observou que os estudos publicados até aquele momento possuem limitações sérias na metodologia utilizada, reduzindo a confiança nos seus resultados, e que *“não foi identificado benefício da hidroxicloroquina na negatificação da carga viral, na necessidade de ventilação mecânica e na melhora do aspecto radiológico”*, sendo o risco de eventos adversos maiores naqueles que fizeram uso da droga.

Diante da revisão realizada deve-se considerar que há vários centros de pesquisas buscando um tratamento ambulatorial ou hospitalar contra a COVID-19, e que os estudos que afirmam ter encontrado um fármaco eficaz contra a doença não podem ser utilizados de forma generalizada devido as limitações encontradas na metodologia aplicada ou pelo número reduzido da população amostral. Os estudos que negam a eficácia de tratamento precoce utilizam-se das limitações e principalmente do risco de aumento de efeitos adversos para determinar como “não recomendado” o tratamento precoce, seja ambulatorial ou hospitalar.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT Laboratórios do Brasil Ltda. Bula do paciente Revectina (ivermectina). 2021. Acesso em 30/03/2021.
- ABBVIE BRASIL. AbbVie Pharmaceutical Research & development - Brasil. Bula Kaletra (lopinavir/ritonavir). 2020. Acesso em 31/03/2021.
- ACHÉ. Biosintética. Prednisona. 2017. Acesso em 30/03/2021.
- AHMED, Sabeena et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Acesso em 22/03/2021.
- ALAM, Mohammed Tarek et.al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka - An Observational Study. 2020. DOI: 10.24018/ejmed.2020.2.6.599. Acesso em 19/03/2021.
- ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa aprova registro da vacina da Fiocruz/AstraZeneca e de medicamento contra o coronavírus. 2021. Acesso em 31/03/2021.
- BIANCHI, Breno. Revisão da Farmacoterapia emergente da COVID-19. 2020. DOI: 10.1002/phar.2398. Acesso em 29/03/2021.
- BIOGEN. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Avonex (betainterferona 1a). 2017. Acesso em 31/03/2021.
- EC - EUROPEAN COMMISSION. Veklury (remdesivir): anexo 1 - resumo das características do medicamento. Acesso em: 30/03/2021.
- EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19 outside randomized clinical trials. 2021. Acesso em 31/03/2021.
- EMS S/A. Sulfato de hidroxicloroquina. SD. Acesso em 30/03/2021.
- EUROFARMA. Astro - azitromicina di-hidratada. 2016. Acesso em 0/03/2021.
- FALAVIGNA, Maicon et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2020. DOI: 10.5935/0103-507x.20200039. Acesso em 19/03/2021.

FDA - Food & Drug Administration. Why You Shouldn't Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. 2021. Acesso em 22/03/2021.

FRESENIUS KABI. Nova Farma Industria Farmacêutica Ltda. Corticoidex - Fosfato dissódico de dexametasona. 2021. Acesso em 30/03/2021.

MCCULLOUGH, P. A. et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. The American Journal of Medicine. 2020 DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003. Acesso em 25/03/2021.

NATS-HSL. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. 2020. Acesso em 25/03/2021.

SBI. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo Coronavírus nº 15: uso de medicamentos para COVID-19. 2020. Acesso em: 29/03/2021

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184. Acesso em 22/03/2021.