

CORONAVÍRUS
COVID-19

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

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL



SUMÁRIO

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

CORONAVÍRUS COVID-19

APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

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
<p style="text-align: center;">SINAIS E SINTOMAS MODERADOS</p>	<p>Considerar internação hospitalar</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia 		
	<p>Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300 mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou Sulfato de hidroxicloroquina =D1: 400mg 12/12h =D2 ao D5: 400mg 24/24h + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

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

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação para prescrição em PACIENTES PEDIÁTRICOS	FASE 1 1º AO 5º DIA	FASE 2 6º AO 14º DIA	FASE 3 APÓS O 14º DIA
<p style="text-align: center;">SINAIS E SINTOMAS LEVES</p> <p style="text-align: center;"><i>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.</i></p>	<p>Cloroquina base <i>6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base)</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Azitromicina <i>10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</i></p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloquina <i>6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia)</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Azitromicina <i>10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</i></p> <p style="text-align: center;">Oseltamivir por até 5 dias até exclusão de influenza</p>	<p>Cloroquina base <i>6mg/kg/dia de cloroquina base por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 300 mg cloroquina base)</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Azitromicina <i>10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</i></p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>Sulfato de hidroxicloquina <i>6mg/kg/dia por 5 dias, 1 vez ao dia (máximo de 400 mg/dia)</i></p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Azitromicina <i>10mg/kg no 1º dia, seguida de 5mg/kg/ dia por 4 dias, limite de 500mg/dia</i></p>	<p style="text-align: center;">Prescrever medicamento sintomático</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS

COVID-19

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

+

2 (dois) dos seguintes achados:

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

E

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

E

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

E

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

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

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

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

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

CORONAVÍRUS COVID-19

Abordagem terapêutica da PMIS-Covid-19

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

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

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

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

CORONAVÍRUS

COVID-19

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

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	<p>Difosfato de cloroquina =D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) =D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + Azitromicina =500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		<p>Afastar outras causas de gravidade (pré-eclâmpsia e HELLP). Avaliar presença de infecção bacteriana. Considerar realização de TC e exames laboratoriais. Avaliar necessidade de internação. Avaliação fetal com ecografia por risco de restrição de crescimento Intra-Uterino. Não há contraindicação da amamentação (observar cuidados com máscara e lavagem das mãos). Via de parto por indicação obstétrica.</p>

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

NOTAS EXPLICATIVAS

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

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

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

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

17. Considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com clo-roquina/hidroxiclороquina + azitromicina.
18. Monitorar o uso de anticoagulantes.
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero, proteína C-reativa (de preferência ultrasensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, ureia, glicemia, ferritina, desidrogenase láctica, troponina, CK-MB, pró-BNP, 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames complementares de relevância na COVID-19: eletrocardiograma (ECG) e tomografia computadorizada de tórax.
21. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a realização de eletrocardiograma (ECG) em adultos no primeiro, terceiro e quinto dias do tratamento com clo-roquina ou hidroxiclороquina com associação eventual com azitromicina. Em pacientes pediátricos, realizar ECG antes da introdução de clo-roquina ou hidroxiclороquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas.
22. Cada comprimido de 250mg de difosfato de clo-roquina equivale a 150mg de clo-roquina base. A dose máxima diária de clo-roquina base não deve exceder 25mg/kg.
23. Para crianças com quadro sistêmico grave e que apresentem elevação do D-dímero acima de 3 vezes o valor de referência normal, considerar anticoagulação.
24. Crianças com asma devem manter o seu tratamento ambulatorial (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia).

CORONAVÍRUS

COVID-19

Coordenação

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

Autoria

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

Equipe de Apoio Técnico

COE/SE/MS

Revisão Técnica

COE/SE/MS

Diagramação

Calia, com supervisão do Ministério da Saúde

Citação Sugerida

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

CORONAVÍRUS COVID-19

REFERÊNCIAS

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS
COVID-19

DISQUE
SAÚDE
136



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

