

GUIA FARMACOTERAPÊUTICO
O TRATAMENTO DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM A COVID-19

GUIA FARMACOTERAPÊUTICO

O TRATAMENTO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM A COVID-19

ELABORADO COM BASE EM SÍNTESE DE EVIDÊNCIA SOBRE O
TRATAMENTO DA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS,
ATUALIZADA ATÉ 20/11/2020

©2021 Conselho Federal de Farmácia.

É proibida a duplicação ou a reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na web e outros), sem permissão expressa do CFF.

FICHA CATALOGRÁFICA

Conselho Federal de Farmácia.

Guia farmacoterapêutico o tratamento de pacientes hospitalizados com a Covid-19 / Conselho Federal de Farmácia. – Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2021.

PDF (134 p.) : il.

ISBN 978-65-87599-06-9

DOI 10.14450/covid-19.9786587599069

1. Assistência hospitalar. 2. Farmacoterapia. 3. Medicamentos uso off label.
4. Covid-19. I. Título.

CDU 615

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

Presidente

Walter da Silva Jorge João

Secretário-Geral

Erlandson Uchôa Lacerda

Vice-Presidente

Lenira da Silva Costa

Tesoureiro

João Samuel de Morais Meira

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto
(2018/2021)

Ernestina Rocha de Sousa e Silva
(2019/2022)

Mônica Meira Leite Rodrigues
(2020/2023)

Luís Marcelo Vieira Rosa
(2018/2021)

Marcos Aurélio Ferreira da Silva
(2015/2018 – 2019/2022)

Gerson Antonio Pianetti
(2016/2019 – 2020/2023)

Carlos André Oeiras Sena
(2010/2013 – 2014/2017 – 2018/2021)

Márcia Regina Cardeal Gutierrez Saldanha
(2018/2021)

Altamiro José dos Santos
(2014/2017 – 2018/2021)

José Ricardo Arnaut Amadio
(2015/2018 – 2018/2021 – 2019/2022)

Egberto Feitosa Filho
(2020/2023)

Walter da Silva Jorge João
(2012/2015 – 2016/2019 – 2020/2023)

Forland Oliveira Silva
(2014/2017 – 2018/2021)

João Samuel de Morais Meira
(2012/2015 – 2016/2019 – 2020/2023)

Gedayas Medeiros Pedro
(2012/2015 – 2016/2019 – 2020/2023)

José de Arimatea Rocha Filho
(2020/2023)

Ítalo Sávio Mendes Rodrigues
(2020/2023)

Josué Schostack
(2012/2015 – 2016/2019 – 2020/2023)

Luiz Gustavo de Freitas Pires
(2019/2022)

Hortência Salett Muller Tierling
(2020/2023)

Maely Peçanha Fávero Retto
(2020/2023)

Maria de Fátima Cardoso Aragão
(2019/2022)

Lenira da Silva Costa
(2012/2015 – 2016/2019 – 2020/2023)

Antonio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior
(2020/2023)

Jardel Teixeira de Moura
(2020/2023)

Marttha de Aguiar Franco Ramos
(2019/2022)

Erlandson Uchôa Lacerda
(2010/2013 – 2014/2017 – 2018/2021)

AUTORES

Angelita Cristine de Melo

Professora Associada da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ)
Consultora *ad hoc* do Conselho Federal de Farmácia (CFF) na área de Farmácia Clínica
Editora-chefe da Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde
Líder do Grupo de Pesquisa em Farmácia Clínica, Assistência Farmacêutica e Saúde Pública da UFSJ
Membro do Comitê de Enfrentamento à Covid-19 da UFSJ, do município de Divinópolis/MG

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Assessora da Presidência do Conselho Federal de Farmácia (CFF)
Brasília/DF

Lays Pedrosa Santos

Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ)
Grupo de Pesquisa em Farmácia Clínica, Assistência Farmacêutica e Saúde Pública (UFSJ)
Divinópolis/MG

Ligiane de Lourdes da Silva

Professora Assistente da
Universidade Estadual do Oeste
do Paraná (Unioeste)
Farmacêutica Clínica do Hospital
Universitário do Oeste do Paraná
(HUOP) da Unioeste
Grupo de Estudos e Pesquisa
sobre Educação Superior – Gepes
(Unioeste)
Grupo de Pesquisa em
Farmacoepidemiologia (Unioeste)
Doutoranda em Educação
da Unioeste
Residência em Farmácia Hospitalar
e Clínica do HUOP/Unioeste
Cascavel/PR

Suzane Virtuoso

Professora Adjunta do curso de
Farmácia da Universidade Estadual do
Oeste do Paraná (Unioeste)
Doutora em Ciências Farmacêuticas
pela Universidade Federal do Paraná
(UFPR) na área de Saúde Baseada
em Evidências e Avaliação de
Tecnologias em Saúde
Cascavel/PR

Tarcísio José Palhano

Assessor da Presidência do
Conselho Federal de Farmácia (CFF)
Brasília/DF

REVISÃO TÉCNICA EXTERNA**Gabriel Afonso Dutra Kreling**

Médico formado pela Universidade
Estadual de Londrina (UEL), especialista
em Clínica Médica pela Universidade
de São Paulo (USP)
Docente colaborador do curso de
Medicina da Universidade Estadual
do Oeste do Paraná (Unioeste)
Preceptor das residências de Clínica
Médica e Medicina de Emergência
do Hospital Universitário do Oeste
do Paraná (HUOP/Unioeste)
Coordenador médico da Ala Covid-19
do HUOP/Unioeste
Cascavel/PR

Gustavo Machado Rocha

Professor Adjunto de Infectologia
da Universidade Federal de
São João Del-Rei (UFSJ)
Coordenador do Curso de Medicina da
UFSJ – Campus Centro-Oeste Dona Lindu
Pesquisador do Grupo de Pesquisa em
Epidemiologia e Avaliação em Saúde da
Universidade Federal de Minas Gerais
(GPEAS/UFMG)
Pesquisador do Grupo de Pesquisa em
Epidemiologia e Avaliação de Novas
Tecnologias em Saúde (GPEANTS/UFSJ)
Membro do Comitê de Enfrentamento
à Covid-19 da UFSJ e do município de
Divinópolis/MG

Marco Aurélio Lobão Mendes

Professor Titular de Cirurgia –
Universidade de Itaúna e Coordenador
do Internato de Urgência e Emergência
– Universidade de Itaúna
Diretor Técnico do Consórcio
Intermunicipal de Saúde da Região
Ampliada Oeste para Gerenciamento
dos Serviços de Urgência e Emergência
(Cis-Urg Oeste/SAMU 192)
Coordenador Estadual de Regulação
de Assistência à Saúde - SUSfácil/MG
Membro do Comitê de Enfrentamento
à Covid-19 do município de
Divinópolis/MG

Dacylene Amorim Feitosa Venâncio

Advogada e Farmacêutica
Graduada em Farmácia pela
Universidade Federal do Ceará (UFC)
Graduada em Direito pela Universidade
Paulista (UNIP)
Atualização em Direito da Medicina
no Centro de Direito Biomédico da
Universidade de Coimbra
Atualização em Direito da Farmácia e
do Medicamento no Centro de Direito
Biomédico da Universidade de Coimbra
Idealizadora do primeiro Núcleo
de Direito Sanitário Farmacêutico
do Brasil (NDSF)
São Paulo/SP

Fernanda Coelho Vilela

Atua na área de Farmácia Clínica e
Cuidados Farmacêuticos há 8 anos;
Experiência no cuidado farmacêutico
hospitalar e ambulatorial diretamente
ao paciente. Membro do Grupo de
Trabalho de Capacitação para o
Cuidados Farmacêuticos do CFF.
Grupo de Pesquisa em Farmácia Clínica,
Assistência Farmacêutica e Saúde
Coletiva - UFSJ

Inajara Rotta

Doutora em Ciências Farmacêuticas
pela Universidade Federal do Paraná
– UFPR (2015), tendo realizado
doutorado sanduíche em
Sócio-Farmácia pela Universidade
de Lisboa - UL, Portugal.
Atua há 6 anos como preceptora
do Programa de Residência
Multiprofissional em Hematologia/
Oncologia do Complexo Hospital
de Clínicas da Universidade Federal
do Paraná (CHC-UFPR).
Desenvolve há 10 anos estudos na
área de Avaliação de Tecnologias em
Saúde (revisão sistemática, meta-
análise e network metanálise).
Farmacêutica do Complexo Hospital
de Clínicas da Universidade Federal
do Paraná.

COMITÊ EDITORIAL

COORDENAÇÃO TÉCNICA

Angelita Cristine de Melo
Josélia Cintya Quintão Pena Frade

PREPARAÇÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 02/2020

Daniel Correia Júnior
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Leilane Alves Pereira
Maisa Carla Miyazaki

AVALIAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES À CONSULTA PÚBLICA Nº 02/2020

Angelita Cristine de Melo
Josélia Cintya Quintão Pena Frade
Lays Pedrosa Santos
Ligiane de Lourdes da Silva
Suzane Virtuoso

REVISÃO LINGUÍSTICA

Ilana Socolik
Conselho Federal de Farmácia

Murilo Caldas Queiroz
Conselho Federal de Farmácia

REVISÃO FINAL

Tarcisio José Palhano

ACOMPANHAMENTO E

REVISÃO DO PROJETO GRÁFICO

Amanda Caroline Carvalho Lima
Daniel Correia Júnior
Ilana Socolik
Josélia Cintya Quintão Pena Frade



*Dedicamos esta publicação
à Livia Maria Silva Klayme,
filha de Ligiane de Lourdes da Silva
uma das autoras desta publicação,
que foi gestada durante o processo
de desenvolvimento desta obra.*



LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

- 48 **FIGURA 1**
História natural, aspectos imunológicos e testagem da Covid-19.

TABELAS

- 29 **TABELA 1**
Grau de recomendação e nível de evidência científica segundo o “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.
- 58 **TABELA 2**
Fatores associados à progressão de gravidade e mortalidade na Covid-19.
- 59 **TABELA 3**
Síndromes clínicas associadas à infecção por SARS-CoV-2.

- 67 **TABELA 4**
Alterações laboratoriais e clínicas associadas à gravidade da Covid-19.
- 75 **TABELA 5**
Medicamentos potenciais para a terapêutica da Covid-19 e a racionalidade de uso descrita na literatura.
- 79 **TABELA 6**
Nível de evidência (NE) e grau de recomendação (GR) para a terapia potencial de Covid-19, conforme informações disponíveis até 20/11/2020.
- 86 **TABELA 7**
Apresentações, informações sobre posologia, orientações ao paciente, situações especiais e contraindicações.



SUMÁRIO

	18
<hr/>	
FALA DO PRESIDENTE	
	21
<hr/>	
1 MÉTODOS DE ELABORAÇÃO DESTE GUIA	
	33
<hr/>	
2 PANDEMIA POR COVID-19: UMA NOVA DOENÇA, A CORRIDA PELO DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS, QUALIDADE DOS ESTUDOS E USO <i>OFF LABEL</i> DE MEDICAMENTOS	



39

-
- 3 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DO SARS-CoV-2
E IMPLICAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO

45

-
- 4 TESTAGEM DE PACIENTES E HISTÓRIA NATURAL
DA COVID-19

51

-
- 5 GRAVIDADE E SÍNDROMES CLÍNICAS DA COVID-19

- 5.1 Sinais/sintomas e informações de gravidade
5.2 Síndromes clínicas
5.3 Outras manifestações



65

**6. MONITORAMENTO LABORATORIAL RECOMENDADO
PARA PACIENTES COM COVID-19 EM HOSPITAIS**

71

**7. TRATAMENTO *OFF LABEL* DA COVID-19
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

- 7.1 Racionalidade de uso da terapia potencial da Covid-19 em pacientes hospitalizados
- 7.2 Análise de evidência da terapia potencial e outras relacionadas à Covid-19

83

**8. INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS
PARA O SUPORTE À PRESCRIÇÃO E
EDUCAÇÃO DOS PACIENTES**

- 8.1 Interações medicamentosas da terapêutica específica da Covid-19
- 8.2 Efeitos adversos e manejo no uso de plasma convalescente



111

9. FARMACOVIGILÂNCIA NA COVID-19

114

REFERÊNCIAS



FALA DO
PRESIDENTE



É com enorme satisfação que o Conselho Federal de Farmácia disponibiliza este Guia farmacoterapêutico para o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados. Esta é mais uma publicação do CFF, como parte de uma série de materiais de apoio à desafiadora missão de vencer a doença causada pelo novo coronavírus. O nosso objetivo é que essas publicações auxiliem farmacêuticos, médicos, enfermeiros e demais profissionais da saúde na tomada da decisão clínica mais acertada, baseada nas melhores evidências disponíveis para o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados.

Este material foi elaborado por uma equipe técnica que buscou reunir, de forma objetiva e organizada, informações sobre o perfil farmacoterapêutico dos medicamentos de uso *off label* prescritos para pacientes hospitalizados com Covid-19. Por meio de uma consulta pública, realizada de 16 a 26 de junho de 2020, a publicação recebeu sugestões de diversos atores que se dedicam ao enfrentamento da doença.

No guia estão apresentadas as características genéticas do SARS-CoV-2 e implicações no manejo clínico; história natural, síndromes clínicas da Covid-19 e relações com a testagem de pacientes; fundamento clínico do uso das diferentes classes farmacológicas de medicamentos; critérios de gravidade que indicam a necessidade de hospitalização; achados laboratoriais mais comuns e monitoramento laboratorial dos pacientes, além do tratamento *off label* da Covid-19 em pacientes hospitalizados.

Dessa forma, espera-se que os profissionais envolvidos nas equipes multiprofissionais de saúde possam se orientar por este guia, de modo a otimizar a farmacoterapia e, conseqüentemente, alcançar os melhores resultados no tratamento dos seus pacientes.



1

MÉTODOS DE ELABORAÇÃO DESTE GUIA



Este documento contém informações sobre o perfil farmacoterapêutico dos medicamentos de uso *off label* em pacientes hospitalizados com Covid-19 e visa a contribuir para a tomada de decisão clínica baseada nas melhores informações.

1.1 OBJETIVO GERAL

Subsidiar farmacêuticos, médicos e outros profissionais da saúde na tomada de decisão baseada nas melhores evidências disponíveis, para o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- > Sintetizar as evidências científicas disponíveis nas principais diretrizes relacionadas à assistência de pacientes hospitalizados com diagnóstico de Covid-19
- > Apresentar informações relativas aos medicamentos usados na Covid-19, que auxiliarão os prescritores na elaboração dos receituários
- > Indicar informações sobre medicamentos usados na Covid-19, que oportunizem aos farmacêuticos e prescritores o acompanhamento dos pacientes
- > Auxiliar na tomada de decisão clínica, na assistência a pacientes com Covid-19
- > Valorizar as práticas baseadas em evidências científicas entre os profissionais da saúde



1.3 ESCOPO E QUESTÕES NORTEADORAS

O escopo e as questões a serem respondidas foram elaborados em reunião com a equipe de criação do instrumento e norteados pelas dúvidas frequentemente demandadas ao Conselho Federal de Farmácia (CFF), por farmacêuticos e outros profissionais da saúde.

1.3.1. Escopo

A compreensão sobre a Covid-19 e o seu manejo estão evoluindo. Dessa forma, é recomendável que o profissional da saúde verifique periodicamente se há atualizações nas orientações deste guia. No momento, há muitas terapias experimentais em estudo e aplicação nos sistemas de saúde. O escopo deste guia é a assistência hospitalar e/ou emergencial ao paciente com diagnóstico de Covid-19 ainda que realizada, atualmente, com medicamentos de uso *off label*.

Durante a pandemia da Covid-19, se intensificou o debate acerca do direito de o paciente ser informado em relação à terapêutica escolhida pelo profissional e a necessidade do consentimento ser vertido na forma escrita (Termo de Consentimento) no caso de prescrição de medicamentos para uso *off label* (BRASIL, 1990, 2002, 2020a; DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2013; BARBOSA; MATOS, 2016; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2016, 2018, 2020; AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2017; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL, 2020). O uso *off label* de um medicamento ocorre quando ele é empregado para uma condição diferente daquela aprovada no registro sanitário, podendo dizer respeito à indicação terapêutica, faixa etária, população específica, dose, posologia, forma farmacêutica e/ou via de administração, entre outros (BRASIL, 2012; AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2017; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013; ANICETO, 2019; CARNEIRO; COSTA, 2013; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL, 2020).



A prescrição de uso *off label* de medicamentos constitui uma realidade inevitável nos sistemas de saúde. Porém, em face dos riscos que pode acarretar aos pacientes, somente se justificaria quando da existência de evidência de boa qualidade que a suporte e que seja de caráter excepcional (CARNEIRO; COSTA, 2013; ANICETO, 2019). Além desses aspectos, para uma prescrição *off label* de medicamentos ser considerada lícita, alguns autores consideram ainda necessário: 1) informar devidamente o paciente ou o seu representante legal obtendo, por escrito, o consentimento informado, livre e esclarecido; 2) aportar resultados terapêuticos com uma relação benefício/risco claramente favorável para o paciente; 3) basear em evidência científica como suporte à decisão; 4) não existir no mercado alternativa terapêutica aprovada que seja eficaz e segura para o caso clínico específico; 5) monitorar a resposta do paciente ao medicamento e realizar farmacovigilância para a identificação de potenciais reações adversas (RAMs), e 6) quando praticada em uma instituição de saúde, deve ser objeto de análise e posicionamento de suas comissões, como as de farmácia e terapêutica e/ou de ética, entre outras (BRASIL, 2012; ANICETO, 2019; CARNEIRO; COSTA, 2013; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL, 2020). Dessa forma, o maior propósito do uso *off label* de um medicamento deve ser sempre o benefício individual do paciente (ANICETO, 2019).

Segundo Barbosa e Matos (2016)

Como uma prerrogativa do médico, a liberdade terapêutica deve garantir o respeito pelo paciente, razão pela qual deve ser plenamente informado. É imperativo que o paciente conheça aquela terapia particular, os seus potenciais riscos e benefícios e as razões que levaram o médico a prescrever *off label*. Todas as informações devem, por isso, ser claramente anotadas nos registros clínicos do paciente, de modo a garantir uma efetiva proteção tanto para o paciente como para o médico.



Segundo a recomendação n° 1/2016, do Conselho Federal de Medicina (2016),

consentimento livre e esclarecido consiste no ato de decisão, concordância e aprovação do paciente ou de seu representante, após a necessária informação e explicações, sob a responsabilidade do médico, a respeito dos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que lhe são indicados.

No Anexo desse documento, constam recomendações aos médicos para a obtenção de consentimento livre e esclarecido dos seus pacientes (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2016). Recentemente, essa entidade se manifestou pela necessidade de consentimento livre e esclarecido do paciente ou dos familiares, quanto ao uso da cloroquina e hidroxicloroquina, em condições excepcionais, para o tratamento da Covid-19 (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2020). O Código de Ética Médica permite o uso de todos os meios disponíveis de tratamento, cientificamente reconhecidos e ao alcance do profissional, inclusive a terapêutica experimental, desde que aceita pelos órgãos competentes e com o consentimento do paciente ou de seu representante legal (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2018). Em resolução do Conselho Nacional de Saúde, identificam-se algumas recomendações quando se pretende usar tratamentos de forma experimental, entre as quais destaca-se a necessidade de obtenção de consentimento livre e esclarecido do paciente (BRASIL, 2013).

O modelo de “Termo de Ciência e Consentimento” foi inserido em publicação do Ministério da Saúde que aborda o tratamento da Covid-19 e considera que “fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente (..). No caso de pacientes pediátricos ou de pacientes incapacitados, é necessário o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis legais, informando os possíveis efeitos adversos ao(s) medicamento(s) (BRASIL, 2020a).



Em Portugal, o Consentimento Informado por escrito é obrigatório quanto ao “uso *off label* de medicamentos de dispensa hospitalar” (DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, 2015).

O farmacêutico deverá sempre fazer contato com o prescritor, pelos meios apropriados, para informar, dirimir dúvidas ou resolver situações que possam beneficiar ou atender às necessidades do paciente ou evitar problemas potenciais durante o processo de uso dos medicamentos (BRASIL, 1973, 2014; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2014).

A regulamentação do uso *off label de* medicamentos no Brasil e a normatização do papel dos envolvidos na sua prescrição, dispensação, administração e utilização precisam avançar, tendo em vista que esta pauta suscita questionamentos e implicações éticas, jurídicas, regulatórias e financeiras (ANICETO, 2019).

Questões norteadoras

As questões clínicas a serem respondidas são:

- Quais são as características genéticas do SARS-CoV-2 e as implicações no manejo clínico?
- Qual é a história natural, quais são as síndromes clínicas da Covid-19 e as relações com a testagem de pacientes?
- Qual o fundamento clínico do uso das diferentes classes farmacológicas de medicamentos na Covid-19?
- Quais são os critérios de gravidade que indicam a necessidade de hospitalização dos pacientes com Covid-19?
- Quais são os achados laboratoriais mais comuns no paciente com Covid-19?
- Quais as recomendações para o monitoramento de pacientes com Covid-19 grave por meio de exames laboratoriais?



- Quais são as evidências disponíveis sobre os tratamentos *off label* para a Covid-19?
- Quais são as apresentações, posologias, orientações ao paciente, situações especiais e contraindicações dos medicamentos em uso *off label* para a Covid-19?

1.4 POPULAÇÃO

Este documento se destina a pacientes hospitalizados com Covid-19.

1.5 USUÁRIOS-ALVO

Os usuários-alvo deste documento são médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais da saúde, envolvidos na assistência aos pacientes hospitalizados com Covid-19.

1.6 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Para cada situação clínica, existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência até as revisões sistemáticas com metanálise de resultados de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica (nível 1 A). A evidência decresce, passando por resultados de ensaios clínicos randomizados (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5), como pode ser observado na Tabela 1.



TABELA 1

Grau de recomendação e nível de evidência científica segundo o “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	TERAPIA/PREVENÇÃO/ETIOLOGIA
A	1A	> Revisões sistemáticas (RS), com homogeneidade, de ensaios clínicos randomizados. Em geral, por homogeneidade entende-se uma RS livre de grande variabilidade (heterogeneidade) na direção dos resultados dos ensaios clínicos individuais
	1B	> Ensaio clínico randomizado individual (com intervalo de confiança estreito)
	1C	> Resultados terapêuticos de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	> RS, com homogeneidade, de estudos de coorte
	2B	> Estudo de coorte e ensaios clínicos randomizados de menor qualidade (por exemplo, <80% de seguimento)
	2C	> Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo ecológico
	3A	> RS, com homogeneidade, de estudos caso-controle
	3B	> Estudo de caso-controle individual
C	4	> Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	> Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica, ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais) ou nos “primeiros princípios” da Medicina

Fonte: Traduzido e adaptado da classificação de “Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (THE CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2009).



Nos casos em que os resultados apresentados são inconclusivos (ensaios clínicos randomizados com intervalo de confiança largo, de baixa qualidade metodológica, metanálises heterogêneas ($I^2 > 75\%$), ausência de análises estatísticas que permitam avaliar a diferença entre os grupos comparativos), deve ser adicionado um sinal de “-” após o nível de evidência e o grau de recomendação considerado deve ser reduzido para D.

Evidências de grau de recomendação A são obtidas a partir de metanálises robustas de ensaios clínicos randomizados e controlados ou de ensaios clínicos randomizados e controlados individuais de boa qualidade metodológica e intervalo de confiança estreito, sendo fortemente recomendadas. As de grau B são obtidas a partir de metanálises menos robustas, revisões sistemáticas que envolvem estudos com distintos desenhos metodológicos, incluindo estudos intervencionais e observacionais, e ensaios clínicos randomizados e controlados de baixa qualidade metodológica, não havendo certeza associada à sua recomendação. Já as evidências de graus C e D são provenientes de estudos observacionais e opiniões consensuais de especialistas, não sendo recomendadas na prática clínica.

Independentemente desses desafios, o emprego de uma tecnologia de saúde deve ser **baseado nas melhores evidências disponíveis**. Considerando-se esse panorama na pandemia da Covid-19, várias organizações têm buscado apoiar a sociedade na análise dos níveis de evidência e dos graus de recomendação para o emprego por aqueles que estão atuando diretamente com os pacientes. Alguns sistemas de classificação do nível de evidência e dos graus de recomendação foram organizados em diferentes países (GRIMES; SCHULZ, 2002; BRASIL, 2014a). As intervenções descritas neste guia foram avaliadas conforme o nível de evidência científica e o grau de recomendação, seguindo o modelo de 2009 do Centro de Saúde Baseada em Evidências da Universidade de Oxford, Inglaterra (THE CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2009).



Para esse tópico, foi realizado o levantamento da atual evidência científica sobre alguns dos medicamentos que vêm sendo testados ou utilizados no tratamento da Covid-19, a partir de busca estratégica com termos *MeSH* relacionados ao medicamento analisado “and” Covid-19, na base de dados Medline via PubMed. É importante reiterar que esta base de dados é a mais utilizada em pesquisas na área de medicamentos e disponibiliza somente estudos já revisados criteriosamente por pares. Dessa forma, a presente revisão não incluirá publicações que ainda estão em repositórios de artigos na forma “pré-print”, como o medRxiv.

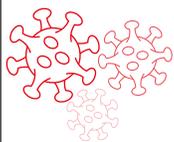
Os estudos foram classificados quanto ao grau de evidência e força de recomendação, segundo os critérios do Oxford Centre for Evidence-based Medicine, e seguindo os critérios do Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) na consideração da qualidade metodológica dos estudos. No intuito de apresentar somente os estudos com maior grau de evidência e força de recomendação, foram excluídos artigos de revisão narrativa, editoriais, estudos *in vitro*, relatos ou séries de caso, entre outros, por meio da aplicação dos seguintes filtros: *Clinical Trial*, *Meta-Analysis*, *Randomized Controlled Trial*, *Systematic Review*. Artigos que abordam populações específicas, com doenças crônicas, por exemplo, ou revisões sistemáticas realizadas somente com os desenhos de estudo excluídos, ou protocolos de ensaios clínicos, também foram excluídos após a leitura dos títulos e dos resumos.

O número de revisões sistemáticas (RS) publicadas sobre tratamentos para a Covid-19 cresce diariamente. Existem RS a partir de estudos com desenhos metodológicos de baixo poder estatístico (série de casos, estudos observacionais com poucos pacientes e similares) e RS que incluíram estudos disponíveis em bases de dados que dispõem de estudos ainda não revisados por pares, enquanto outras incluem ensaios clínicos mais robustos.



2

PANDEMIA POR COVID-19:
UMA NOVA DOENÇA, A CORRIDA
PELO DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS,
QUALIDADE DOS ESTUDOS E
USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS



**PANDEMIA POR COVID-19: UMA NOVA DOENÇA, A CORRIDA
PELO DESENVOLVIMENTO DE TERAPIAS, QUALIDADE DOS ESTUDOS
E USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS**

A Covid-19, manifestada como Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), é a enfermidade cujo contágio inicial, em humanos, se deu no final de 2019. O agente patogênico é um novo coronavírus denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (KIM; GANDHI, 2020). Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a Covid-19 como uma pandemia (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020).

O desenvolvimento de medicamentos envolve etapas que podem levar anos de pesquisas e testes. Até o momento, tem-se observado que as opções terapêuticas divulgadas para o tratamento da Covid-19 são “reapresentação de medicamentos” anteriormente utilizados em outras condições (SWINNEY; XIA, 2014) e terapias prescritas, dispensadas e utilizadas como de uso *off label* (ALPERN; GERTNER, 2020).

Todos reconhecem que evitar o uso *off label* de medicamentos é prática de uso seguro e racional. Em nota, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) informa que este uso é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora. Porém, isso não implica incorreção. A agência ressalta que o uso é feito por conta e risco do médico que o prescreve e pode, eventualmente, vir a caracterizar um erro médico. Em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005; NOBRE, 2013).

Entre os profissionais da saúde, é inequívoco o desejo de adoção somente de medicamentos com elevados níveis de evidência e graus de recomendação, uma vez que possuem ensaios clínicos duplos robustos e metanálises de boa qualidade. Contudo, neste momento, as pesquisas estão sendo conduzidas, muitas vezes, com qualidade



duvidosa e toda a evidência de eficácia está sendo empregada para a utilização de medicamentos na rotina clínica. Muitos artigos condenando ou justificando essa prática já foram publicados e provavelmente ainda o serão (ALPERN; GERTNER, 2020; ROME; AVORN, 2020; DESAI; GYAWALI, 2020; DRUML, 2020; KALIL, 2020; MCKEE *et al.*, 2020; SHOJAEI; SALARI, 2020). Atualmente, há diversos medicamentos para o tratamento da Covid-19 que estão sob investigação. Por meio de ensaios clínicos em andamento, muitos confirmarão ou refutarão a sua utilidade.

Alguns conteúdos e/ou algumas declarações públicas exagerados, imprecisos ou equivocados, o uso generalizado de tratamentos não comprovados, mesmo depois das evidências não indicarem eficácia ou inadequação em termos de risco-benefício, além dos estudos com desenho de ensaio inadequado, são desafios adicionais à prática clínica, trazidos por esta pandemia (DESAI; GYAWALI, 2020; DRUML, 2020; KALIL, 2020; MCKEE *et al.*, 2020; SHOJAEI; SALARI, 2020). Ressalte-se que a avaliação rigorosa da segurança e eficácia dos medicamentos em estudos randomizados e controlados, pré-comercialização, é o que proporciona medicamentos eficazes e seguros. É uma falsa dicotomia sugerir que se deve escolher entre a instituição rápida de tratamentos e o escrutínio científico adequado. A pandemia, inevitavelmente, deixará considerável morbidade, mortalidade e perdas em seu rastro. Danos ao processo de avaliação de medicamentos não deveriam fazer parte de seu legado. Assim, este guia tratará dos medicamentos registrados na Anvisa, mencionados como potenciais para o tratamento da Covid-19, com a indicação do percurso de investigação no desenvolvimento de cada um, além da tradicional indicação do nível de evidência e do grau de recomendação encontrados em guias de prática clínica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013). Este guia não pretende esgotar o assunto, mas apresentar os conteúdos produzidos até o momento.



3

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DO SARS-CoV-2 E IMPLICAÇÕES NO MANEJO CLÍNICO



O SARS-CoV-2 é um retrovírus pertencente à família *Coronaviridae*, que possui um genoma de RNA de fita única de sentido positivo. Seus genomas são tipicamente compostos por uma tampa de 50-metilguanossina no início, 30-poly-A no final, e um total de 6 a 10 genes. A ordem de seus genes em geral é altamente conservada, sendo o primeiro relacionado à replicação e transcrição e o restante à estrutura.

O gene relacionado à replicação e transcrição é traduzido em duas grandes poliproteínas não estruturais, por dois quadros de leitura abertos. Os dois quadros de leitura abertos, ainda que sobrepostos, são traduzidos por *frameshifting* ribossômico. Por outro lado, as proteínas estruturais, incluindo o pico (S), o envelope (E) e a membrana (M), que constituem o revestimento viral e a proteína nucleocapsídeo (N) e empacota o genoma viral, são traduzidas a partir dos RNAs subgenômicos. Algumas dessas proteínas sofrem glicosilação no aparelho de Golgi para formar glicoproteínas. Entre todas as proteínas estruturais, o alvo terapêutico potencial mais importante é o pico (S), responsável pela ligação do vírus às células hospedeiras. A proteína S é iniciada pela protease da célula hospedeira e é reconhecida pelo receptor celular. A serina protease humana TMPRSS2 é responsável por preparar a proteína S do SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina II (ECAII) está envolvida como um receptor para a entrada do vírus. Como diversas variantes da ECAII foram identificadas, a correlação entre a doença, a suscetibilidade e o polimorfismo de sequência foi hipotetizada (Tu *et al.*, 2020).

No entanto, em estudos anteriores de casos confirmados, não houve heterogeneidade entre os resíduos envolvidos na proteína S viral, indicando que o SARS-CoV-2 pode se associar a um local altamente conservado do genoma humano. As características do receptor celular ECAII também podem explicar as peculiaridades patogênicas do SARS-CoV-2. Foi relatado que a ligação da proteína S viral à ECAII



induz um ciclo de retroalimentação negativa que resulta, em última instância, na regulação negativa da ECAII. A diminuição da ECAII, subsequentemente, direciona o seu substrato angiotensina I para a sua enzima relacionada, a ECA. O aumento da atividade da ECA resulta, consequentemente, nos níveis elevados de angiotensina II. Uma vez que a angiotensina II se liga ao seu receptor AGTR1A, a permeabilidade vascular pulmonar é aumentada (TU *et al.*, 2020).

As características genéticas do SARS-CoV-2 influenciaram na escolha de reapresentação de algumas classes de medicamentos em teste, notadamente os antivirais e alguns agentes imunossupressores, bem como, em um primeiro momento, levaram ao questionamento do uso de alguns medicamentos, como inibidores da ECA e bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), o que posteriormente não foi comprovado em estudo observacional (LU *et al.*, 2020). Espera-se o artigo completo do estudo randomizado brasileiro BRACE CORONA, que comparou “continuar” versus “suspender” o tratamento de hipertensão com iECA ou BRA, em pacientes hipertensos internados com Covid-19.



4

TESTAGEM DE PACIENTES E HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19

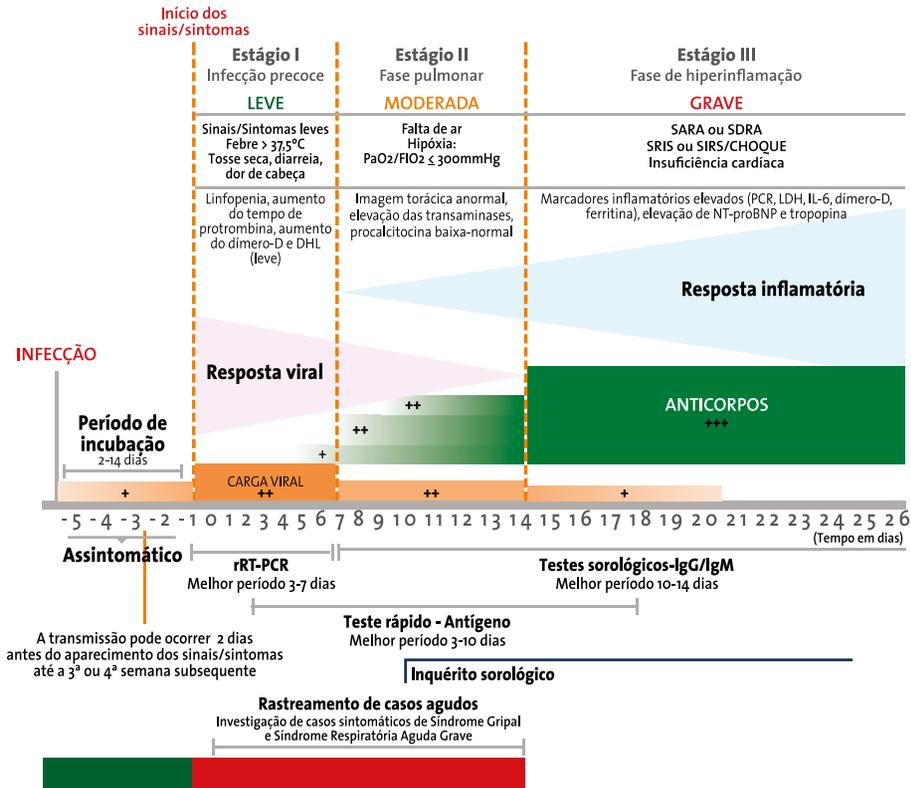


Apesar de ainda estar sob investigação, a história natural da Covid-19 e o seu espectro de manifestação já estão descritos em vários *guidelines* (BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, 2020; BHIMRAJ *et al.*, 2020; KIM; GANDHI, 2020; BRASIL, 2020d; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a). Parece haver um período de cerca de 5 dias assintomático (amplitude de 2 a 14 dias). A partir desse momento inicial, a doença pode evoluir para manifestações leves em cerca de 14 dias de duração, como mostra a Figura 1.



FIGURA 1

História natural, aspectos imunológicos e testagem da Covid-19.



Fonte: Autoria própria, baseando-se no referencial teórico principal Britt (2020), Eco Diagnóstica (2020), Universidade Federal de Minas Gerais (2020), Brasil (2020d, 2020e), Siddiqi e Mehra (2020) e Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (2020).

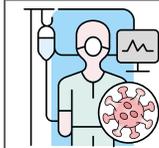
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA); Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA); Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS); Desidrogenase Láctica (LDH); Proteína-C Reativa (PCR); Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF); Proteína Inflamatória de Macrófagos 1- α (MIP-1- α); Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α); porção N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP); Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real (rRT-PCR).

Os testes sorológicos incluem imunocromatografia, ELISA, imunensaio quimioluminescente e imunocromatografia na pesquisa de anticorpos IgM e IgG.



5

GRAVIDADE E SÍNDROMES CLÍNICAS DA COVID-19



5.1 SINAIS/SINTOMAS E INFORMAÇÕES DE GRAVIDADE

A Covid-19 é uma doença que apresenta um amplo espectro de manifestações e é classificada, de acordo com a gravidade, em infecção assintomática ou pré-sintomática, leve, moderada, grave e crítica (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a), conforme descrição abaixo:

1. **Infecção assintomática ou pré-sintomática:** é representada por indivíduos testados positivos para o SARS-CoV-2, sem apresentação de sinais/sintomas consistentes para a Covid-19 (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a).
2. **Doença leve:** é caracterizada por indivíduos que apresentam qualquer um dos vários sinais e sintomas de Covid-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, diarreia, perda parcial do olfato (hiposmia) ou a perda total do olfato (anosmia), alteração do paladar (disgeusia) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a). Sem manifestações clínicas de falta ar ou dificuldade de respirar (dispneia), hipóxia ou alterações de imagens de tórax sugestivas de pneumonia viral (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a). A maioria desses pacientes não precisa de hospitalização e os sintomas são variáveis.
3. **Doença moderada:** é caracterizada por febre, mal-estar, tosse seca, sintomas respiratórios superiores e/ou inferiores, com presença de dispneia (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a) e sem sinais de pneumonia grave, incluindo saturação de oxigênio (SpO_2) $\geq 90\%$ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a) OU $\geq 94\%$ em ar ambiente (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a). Esses pacientes podem apresentar infiltrados pulmonares na imagem do tórax e a doença ainda ser considerada moderada. Geralmente, necessitam de hospitalização.



Crianças podem apresentar:

- > sinais clínicos de pneumonia não grave (tosse ou dificuldade de respirar + taquipneia e/ou tiragem intercostal e subcostal (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020b)
- > respiração rápida (respirações/minuto) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013):
 - <2 meses: ≥ 60
 - 2-11 meses: ≥ 50
 - 1-5 anos: ≥ 40

4. Doença grave: presença dos sinais/sintomas elencados acima, além de pelo menos um dos seguintes:

- > Hipóxia ($SpO_2 < 94\%$ (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a) OU $< 90\%$ (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) em ar ambiente ao nível do mar ou PaO_2/FiO_2 (fração inspirada de oxigênio/pressão parcial de oxigênio arterial) < 300 mmHg (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a)
- > Taquipneia (frequência respiratória > 30 respirações por minuto) ou dificuldade respiratória (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011)
- > Infiltração pulmonar $> 50\%$ (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a)
- > Criança com sinais clínicos de pneumonia (tosse ou dificuldade em respirar) + pelo menos um dos seguintes:
 - Cianose central ou $SpO_2 < 90\%$; dificuldade respiratória grave (por exemplo, respiração rápida, grunhido, puxão torácico muito forte); sinal de perigo geral: incapacidade de amamentar ou alimentar-se, letargia ou inconsciência, ou convulsões (RUSSELL *et al.*, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).



- Respiração rápida (respirações/minuto):
 - <2 meses: ≥ 60
 - 2-11 meses: ≥ 50
 - 1-5 anos: ≥ 40

5. **Doença crítica:** caracterizada por insuficiência respiratória, choque séptico ou falência de múltiplos órgãos, com mais de 50% de envolvimento do parênquima pulmonar na imagem do tórax.



Febre: crianças, idosos e imunossuprimidos podem não manifestar febre (BIALEK *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; BRASIL, 2020d; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2020a, 2020b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020c, 2020d, 2020e).



A real proporção de casos assintomáticos não é clara, variando de 1% a 78% em diferentes estudos. Geralmente, as crianças parecem ter menos probabilidade de desenvolver uma forma grave da Covid-19 e, comumente, apresentam um curso clínico leve, com bom prognóstico. Poucas crianças têm uma apresentação atípica com manifestações gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, baixa saturação de oxigênio de menos de 92%, dispneia, cianose e alimentação insatisfatória são menos comuns do que em adultos. Entre os bebês, sinais/sintomas como irritabilidade, resposta reduzida e alimentação inadequada podem ser as principais manifestações de infecção. Raramente, os bebês requerem cuidados intensivos, ventilação mecânica ou apresentam complicações. A maioria das crianças se recupera entre 1 a 2 semanas após o início da doença (LASSANDRO *et al.*, 2020).

Um estudo de coorte multicêntrico com 82 instituições de saúde de 25 países europeus, incluindo 582 indivíduos, com idade mediana de 5,0 anos (IQR 0,5 – 12,0), com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, observou que a Covid-19 é, geralmente, uma doença leve em crianças, incluindo bebês. Cento e quarenta e cinco participantes (25%) tinham condições clínicas pré-existentes. A febre foi o sinal mais comum, observada em 379 indivíduos (65%). Aproximadamente metade apresentou sinais ou sintomas de infecção do trato respiratório superior, cerca de 1/4 manifestou infecção do trato respiratório inferior e 128 pacientes (22%) desenvolveram sinais/sintomas gastrointestinais. Das 40 pessoas (7%) que tiveram sinais/sintomas gastrointestinais, não apresentaram sinais/sintomas respiratórios; a maioria (65%; n = 26) apresentou febre. Noventa e dois indivíduos (16%) eram assintomáticos (GÖTZINGER *et al.*, 2020).



Em uma revisão sistemática com metanálise, de um total de 48 estudos, incluindo 5.829 crianças de todas as idades com diagnóstico possível de Covid-19, 20% eram assintomáticas (IC 95%: 14% a 26%, $I^2 = 91,4\%$), 33% apresentaram doença leve (IC 95%: 23% a 43%, $I^2 = 95,6\%$) e 51%, moderada (95% IC: 42% a 61%, $I^2 = 93,4\%$). As manifestações clínicas típicas foram: febre 51% (IC 95%: 45% a 57%, $I^2 = 78,9\%$) e tosse 41% (IC 95%: 35% a 47%, $I^2 = 81,0\%$). Os achados laboratoriais comuns foram leucócitos normais em 69% das crianças (95% IC: 64% a 75%, $I^2 = 58,5\%$), linfopenia em 16% (95% IC: 11% a 21%, $I^2 = 76,9\%$) e creatina-quinase elevada MB (CK-MB) em 37% (IC 95%: 25% a 48%, $I^2 = 59,0\%$). As características de imagem frequentes eram normais em 41% (IC 95%: 30% a 52%, $I^2 = 93,4\%$) e opacidade em vidro fosco em 36% (IC 95%: 25% a 47%, $I^2 = 92,9\%$). Entre as crianças menores de 1 ano, os casos críticos representam 14% (IC 95%: 13% a 34%, $I^2 = 37,3\%$). Além disso, vômitos ocorreram em 33% (IC 95%: 18% a 67%, $I^2 = 0,0\%$) dos casos (Cui *et al.*, 2020).

A evolução da Covid-19 para a forma grave parece estar associada a alguns fatores, como idade do paciente (65 anos ou mais, idosos em instituições de longa permanência) e comorbidades pré-existentes, especialmente em pessoas com asma, doença renal crônica em diálise, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, distúrbios da hemoglobina, imunocomprometidos, doença hepática, condições cardíacas graves e obesidade grave (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020b; WANG, B. *et al.*, 2020). Na Tabela 2, observam-se os principais fatores de risco associados à gravidade da Covid-19, com suas respectivas medidas de risco.



TABELA 2

Fatores associados à progressão de gravidade e mortalidade na Covid-19.

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS	RISCO PARA GRAVIDADE	RISCO PARA ÓBITO	CITAÇÃO
Idoso ≥ 65 anos	-	OR: 6,06, $p < 0,00001$	Zheng <i>et al.</i> (2020)
Idoso 60-69 anos	-	OR: 0,27, $p = 0,000$	
Idoso 70-79	-	OR: 2,14, $p = 0,057$	Leung (2020)
Idoso ≥ 80 anos	-	OR: 2,62, $p < 0,014$	
Diabetes Mellitus	OR: 2,47, $p < 0,001$	OR: 3,68, $p < 0,00001$	Wang, B. <i>et al.</i> (2020) Zheng <i>et al.</i> (2020)
Doença cardiovascular	OR: 2,93, $p < 0,001$	OR: 5,19, $p < 0,00001$	Wang, B. <i>et al.</i> (2020) Zheng <i>et al.</i> (2020)
Doença cerebrovascular	OR: 3,89, $p = 0,002$	-	Wang, B. <i>et al.</i> (2020)
Doença respiratória	-	OR: 5,15, $p < 0,00001$	Zheng <i>et al.</i> (2020)
Doença pulmonar obstrutiva crônica	OR: 5,97, $p < 0,001$	-	Wang, B. <i>et al.</i> (2020)
Hipertensão arterial sistêmica	OR: 2,29, $p < 0,001$	OR: 2,72, $p < 0,0002$	Wang, B. <i>et al.</i> (2020) Zheng <i>et al.</i> (2020)
Homens	OR: 1,76, $p < 0,00001$	-	Zheng <i>et al.</i> (2020)
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²)	OR: 3,40, $p = 0,007$	OR: 1,35, $p = 0,010$	Cai <i>et al.</i> (2020a) Zhang, F. <i>et al.</i> (2020)
Tabagismo	OR: 2,51, $p < 0,0006$	-	Zheng <i>et al.</i> (2020)

Fonte: Adaptado de Cai *et al.* (2020a), Leung (2020), Wang, B. *et al.* (2020), Zhang, F. *et al.* (2020) e Zheng *et al.* (2020).

OR: *odds ratio*, medida de análise de risco. Lê-se, por exemplo, indivíduos com 65 anos ou mais têm 6,06 vezes mais chance de evoluir para gravidade/morte quando comparados àqueles que não têm esta condição.

Segundo as orientações da *French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network* (FILNEMUS), pacientes com doenças neuromusculares podem apresentar fatores de risco para o desenvolvimento de formas graves da Covid-19, como insuficiência respiratória, envolvimento cardíaco, tratamento de longo prazo com corticosteroides e/ou tratamentos imunossupressores, e comorbidades que podem ser associadas a certas doenças neuromusculares (por exemplo, diabetes, obesidade e hipertensão). O tratamento intensivo prolongado pode piorar o prognóstico funcional (Solé *et al.*, 2020).



5.2 SÍNDROMES CLÍNICAS

Além da gravidade da doença, a Covid-19 também é classificada conforme as suas síndromes clínicas associadas (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2020a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020c), Tabela 3.

TABELA 3

Síndromes clínicas associadas à infecção por SARS-CoV-2.

SÍNDROME CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS DA MANIFESTAÇÃO
Doença não complicada	<p>Quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores, sem sinais de desidratação, dispnéia, sepse ou disfunção de órgãos. Os sinais/sintomas mais comuns são: febre, tosse, dificuldade para respirar, dor na garganta, congestão nasal, cefaleia, mal-estar e mialgia</p> <p>Imunossuprimidos, idosos e crianças podem apresentar quadro atípico. Esses pacientes não apresentam sinais de desidratação, febre ou dificuldade para respirar</p>
Pneumonia sem complicações	<p>Infecção do trato respiratório inferior, sem sinais de gravidade. Criança sem pneumonia grave, tosse ou dificuldade para respirar + respiração rápida:</p> <ul style="list-style-type: none">• <2 meses: ≥60irpm• 2 a 11 meses: ≥50irpm• 1 a 5 anos: ≥40irpm
Pneumonia grave	<p>Adolescente ou adulto: infecção do trato respiratório inferior, com algum dos seguintes sinais de gravidade:</p> <ul style="list-style-type: none">• frequência respiratória >30 incursões por minuto• dispnéia; SpO₂ <90% em ar ambiente• cianose• disfunção orgânica <p>Crianças com tosse ou dificuldade para respirar ainda podem ter como critérios de gravidade:</p> <ul style="list-style-type: none">• uso de musculatura acessória para respiração• incapacidade ou recusa de ser amamentada ou ingerir líquidos; sibilância ou estridor em repouso; vômitos incoercíveis• alteração do sensorio (irritabilidade ou sonolência)• convulsões <p>A frequência respiratória que denota gravidade em crianças dependerá da idade, a saber:</p> <ul style="list-style-type: none">• <2 meses: ≥60irpm• 2 a 11 meses: ≥50irpm• 1 a 5 anos: ≥40irpm• O diagnóstico é clínico. Imagens torácicas podem excluir complicações

continua na próxima página >>



SÍNDROME CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS DA MANIFESTAÇÃO
<p>Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave (SRAG)</p> <p>(ARDS DEFINITION TASK FORCE <i>et al.</i>, 2012; RIVIELLO <i>et al.</i>, 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> > O início ou o agravamento dos sinais/sintomas respiratórios ocorre em 1 semana ou mais do aparecimento da doença. Pode ainda apresentar: > imagem do tórax (radiografia, tomografia computadorizada ou ultrassonografia pulmonar): opacidades bilaterais, não totalmente explicadas por sobrecarga de volume, colapso lobar ou pulmonar, ou nódulos > Comprometimento da oxigenação em adultos: <ul style="list-style-type: none"> • SDRA leve: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ com PEEP (pressão positiva no final da expiração) ou CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ • SDRA moderada: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) • SDRA grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (com PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) > Comprometimento da oxigenação em crianças: observe o OI (índice de oxigenação) e o OSI (índice de oxigenação usando SpO_2). Use OI quando acessível. Se a PaO_2 não estiver disponível, diminua a FiO_2 para manter a $\text{SpO}_2 \geq 97\%$ para calcular OSI ou relação $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$: <ul style="list-style-type: none"> • Dois níveis [ventilação não invasiva (NIV) ou CPAP] $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, via máscara facial: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ou $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$ • SDRA leve (ventilação invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$ ou $5 \leq \text{OSI} < 7,5$ • SDRA moderada (ventilação invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$ ou $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$ • SDRA grave (ventilação invasiva): $\text{OI} \geq 16$ ou $\text{OSI} \geq 12,3$
<p>Sepse</p> <p>(RHODES <i>et al.</i>, 2017; SINGER <i>et al.</i>, 2016; WEISS <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Síndrome clínica ameaçadora à vida, causada por uma resposta inflamatória acentuada à infecção suspeita ou comprovada, provocando disfunção orgânica. São sinais frequentes de disfunção orgânica:</p> <ul style="list-style-type: none"> > Redução do nível de consciência, insuficiência respiratória (dispneia, hipoxemia), insuficiência renal (redução do débito urinário), disfunção hemodinâmica (taquicardia, hipotensão, sinais de baixo débito tecidual), disfunção hematológica (petéquias, hematomas) e evidências laboratoriais de coagulopatia, trombocitopenia, acidose, lactato alto ou hiperbilirrubinemia > Utiliza-se o escore SOFA (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>) para identificar disfunção orgânica, sendo considerada uma elevação de dois pontos ou mais do basal do paciente. O escore avalia as seguintes disfunções e utiliza as seguintes variáveis: <ul style="list-style-type: none"> • Respiratório: relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ • Coagulação: plaquetas • Hepático: bilirrubinas • Cardiovascular: pressão arterial média e uso de vasopressores • Neurológico: escala de coma de Glasgow • Renal: diurese e creatinina

continua na próxima página >>



SÍNDROME CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS DA MANIFESTAÇÃO
<p>Sepse</p> <p>(RHODES <i>et al.</i>, 2017; SINGER <i>et al.</i>, 2016; WEISS <i>et al.</i>, 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> > Crianças: infecção suspeita ou comprovada e dois ou mais critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) com base na idade, dos quais um deve ser a temperatura anormal ou a contagem de leucócitos. • Critérios de SIRS: temperatura anormal (>38,5°C ou <36°C); taquicardia ou bradicardia, baseada na idade, se <1 ano; taquipneia, baseada na idade, ou necessidade de ventilação mecânica; contagem anormal de leucócitos, baseada na idade ou faixas >10%
<p>Choque Séptico</p> <p>(RHODES <i>et al.</i>, 2017; WEISS <i>et al.</i>, 2020)</p>	<p>Sepse acompanhada de hipotensão [pressão arterial média (PAM) <65 mmHg], a despeito de ressuscitação volêmica adequada</p> <ul style="list-style-type: none"> > Hipotensão persistente, apesar da ressuscitação com volume, requerendo vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) ≥65 mmHg e nível de lactato sérico >2 mmol/L > Crianças: qualquer hipotensão [PAS (pressão arterial sistólica) <percentil 5 ou >2 DP (desvio padrão) abaixo do normal para a idade ou dois ou três dos seguintes sinais: estado mental alterado; bradicardia ou taquicardia (frequência cardíaca <90 bpm ou >160 bpm em lactentes e frequência cardíaca <70 bpm ou >150 bpm em crianças]; enchimento capilar prolongado (>2 seg) ou pulso fraco; respiração rápida; pele mosqueada ou fria, ou erupção cutânea, petéquias ou purpúricas; alto lactato; redução da produção de urina; hipertermia ou hipotermia (DAVIS <i>et al.</i>, 2017; GOLDSTEIN; GIROIR; RANDOLPH, 2005)

Fonte: Adaptado de National Institutes of Health (2020a) e World Health Organization (2020a).



5.3 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Alguns artigos relataram a presença de lesões cutâneas durante a pandemia do SARS-CoV-2 (BOUAZIZ *et al.*, 2020; MASSON *et al.*, 2020). Um estudo clínico prospectivo, histopatológico, laboratorial e monocêntrico foi realizado com 19 pacientes italianos pediátricos, com mais de 6 anos de idade, sem doença autoimune diagnosticada, com lesões semelhantes a frieiras, mas com várias características diferentes das frieiras idiopáticas. Dentre os 19 pacientes avaliados, 5 (26%) relataram febre e tosse 1-2 meses antes do desenvolvimento das lesões cutâneas, e um apresentou diarreia uma semana após o início da manifestação cutânea. Apesar do estudo não conseguir provar formalmente a infecção por SARS-CoV-2, os dados clínicos e a presença de anti-SARS-CoV-2 IgA sugerem fortemente uma relação entre lesões cutâneas e Covid-19. É importante ressaltar que a maioria dos pacientes que desenvolvem lesões semelhantes à frieira têm Covid-19 leve ou são completamente assintomáticos, sugerindo que as manifestações semelhantes à frieira ocorrem predominantemente em pacientes com um curso favorável da doença (EL HACHEM *et al.*, 2020).

Em crianças, também foram relatados alguns casos de uma possível associação entre a Covid-19 e uma condição, definida pelo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) como Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), semelhante à doença de Kawasaki, apesar de ainda não ser possível dizer se a Covid-19 causa a doença de Kawasaki ou se a MIS-C é, realmente, uma síndrome semelhante. A doença de Kawasaki é uma afecção febril que afeta predominantemente crianças pequenas, especialmente aquelas com menos de 5 anos, com idade média de início de 9 a 11 meses. Vinte por cento (20%) das crianças com doença de Kawasaki não tratada podem desenvolver aneurisma da artéria coronária, representando um risco significativo de trombose e infarto do miocárdio no futuro (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020C; PANUPATTANAPONG; BROOKS, 2020; RIPHAGEN *et al.*, 2020; VERDONI *et al.*, 2020).





6

MONITORAMENTO LABORATORIAL RECOMENDADO PARA PACIENTES COM COVID-19 EM HOSPITAIS



Os monitoramentos laboratorial e por imagem são recomendados para pacientes com Covid-19 ou suspeitos hospitalizados e têm como objetivos (MCINTOSH, 2020), Tabela 4:

1. avaliar as características associadas à doença grave;
2. identificar disfunção orgânica que necessite de tratamento;
3. analisar o controle de outras comorbidades que possam complicar a evolução ou o emprego da terapia potencial;
4. avaliar a resposta à terapêutica empregada.

TABELA 4

Alterações laboratoriais e clínicas associadas à gravidade da Covid-19.

TIPO DE EXAME	INFORMAÇÕES ÚTEIS
Anormalidades em pacientes com Covid-19	Limite possível
ELEVAÇÕES	
D-dímero	>1000 ng/mL (VN: <500 ng/mL)
Proteína C reativa	>100 mg/L (VN: <8,0 mg/L)
Lactato desidrogenase	>245 U/L (VN: 110 a 210 U/L)
Troponina	2 vezes ou mais o limite superior do normal (variação normal da troponina T de alta sensibilidade: mulheres de 0 a 9 ng/L; homens de 0 a 14 ng/L)
Ferritina	>500 mcg/L (VN: mulheres 10 a 200 mcg/L; homens 30 a 300 mcg/L)
Creatina fosfoquinase (CPK)	2 vezes ou mais o limite superior do normal (VR: 40 a 150 U/L)
DIMINUIÇÃO	
Contagem absoluta de linfócitos	<800/mcL (VN para idade ≥21 anos: 1800 a 7700/mcL)
Exames para comorbidades	Recomendação de avaliação
Sorologias ¹ Hepatite B Hepatite C	Caso não tenham sido realizadas anteriormente

continua na próxima página >>



TIPO DE EXAME	INFORMAÇÕES ÚTEIS
FREQUÊNCIA DA SOLICITAÇÃO	
Sorologias HIV ²	Caso não tenham sido realizadas anteriormente
Hemograma	Diariamente
Creatina quinase (CK)	Diariamente
Pro-calcitonina	Diariamente
Proteína C reativa (PCR)	Diariamente
Ferritina	Diariamente
Perfil metabólico completo	Diariamente
Gasometria	Diariamente
D – dímero	A cada dois dias, se elevado ou se em UTI ³ , diariamente
Fibrinogênio	A cada dois dias, se elevado ou se em UTI, diariamente
Tempo de atividade protrombina (TAP)	A cada dois dias, se elevado ou se em UTI, diariamente
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa ou KTTp)	A cada dois dias, se elevado ou se em UTI, diariamente
Lactato desidrogenase sérico	A cada dois dias, se elevado ou se em UTI, diariamente
Troponina	A cada dois a três dias, se elevada
Electrocardiograma (ECG)	Verificar pelo menos um teste de repetição, após o início de qualquer agente prolongador do intervalo QT
Tomografia de tórax	Avaliação inicial de complicações e extensão do comprometimento pulmonar

Fonte: Adaptado de Mcintosh (2020).

¹A hepatite viral crônica pode afetar a interpretação das elevações das transaminases e exacerbar a hepatotoxicidade de certas terapias; valores normais (VN); ²a infecção subjacente pelo HIV pode alterar a avaliação do risco do paciente e justificaria o início da terapia antirretroviral; ³Unidade de Terapia Intensiva (UTI).



Os limiares listados acima auxiliam na identificação de pacientes que podem apresentar risco de desenvolver doença grave. No entanto, esses limites não estão bem estabelecidos e podem não ser aplicáveis, se os laboratórios usarem outros valores de referência, devido às especificidades de equipamentos analíticos. Ressalta-se ainda que, embora essas características laboratoriais estejam associadas a doenças graves em pacientes com Covid-19, não foi demonstrado claramente que possuem valor prognóstico desta avaliação (MCINTOSH, 2020). Apesar de ser sugerida periodicidade, a solicitação de exames complementares deve ser individualizada e avaliada criteriosamente.



7

TRATAMENTO DA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM MEDICAMENTOS DE USO *OFF LABEL*



No tratamento potencial dessa condição, orientações provisórias foram publicadas por diversas autoridades nacionais e internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b), o *Centers for Disease Control and Prevention* (2020a), o *National Institutes of Health* (2020a), o *National Health Services UK* (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2020a, 2020b; NHS ENGLAND; NHS IMPROVEMENT CORONAVIRUS, 2020) e o Ministério da Saúde (BRASIL, 2020b, 2020c, 2020d). Os medicamentos que mais têm sido empregados ou tenham o seu uso estudado e discutido são (ALEXANDER *et al.*, 2020; BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, 2020; HAMILTON *et al.*, 2020; MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, 2020; MICHIGAN MEDICINE, 2020; BRASIL, 2020d; MOUNT SINAI, 2020):

1. **Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias:**
nitazoxanida;
2. **Agentes antinematódeos:** ivermectina;
3. **Agentes antitrombóticos:** enoxaparina;
4. **Antimaláricos:**
aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina);
5. **Glicocorticoides:**
dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona e prednisona;
6. **Antivirais de ação direta:**
inibidores de protease (atazanavir, lopinavir-ritonavir e ribavirina), inibidores de neuraminidase (oseltamivir) e inibidores da RNA polimerase RNA dependente (remdesivir, não comercializado no Brasil);
7. **Imunoestimulantes:**
interferons (interferon β 1-a; interferon β 1-b);
8. **Imunossupressores:**
inibidores da interleucina (tocilizumabe);



9. **Imunoterápicos:**
por sua diversidade, não serão tratados nesta versão do guia;
10. **Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas:**
macrolídeos (azitromicina);
11. **Outros antivirais:**
favipiravir e umifenovir (não comercializados no Brasil);
12. **Trato alimentar e metabolismo:**
suplementos minerais (zinco) e vitaminas (vitamina A e D).

Optou-se, neste momento, por incluir as terapias potenciais *off label* em uso no Brasil (registro na Anvisa) e o Remdesivir, que tem demonstrado resultados interessantes em estudos clínicos e é candidato potencial de pesquisas futuras. Contudo, as evidências disponíveis não recomendam seu emprego. A compreensão da Covid-19 está evoluindo e, por isso, recomenda-se ao leitor verificar se há atualizações nas orientações deste guia, periodicamente. Atualmente, há muitas terapias experimentais em estudo sendo aplicadas nos sistemas de saúde. O escopo deste guia é a assistência ao paciente com diagnóstico da Covid-19, ainda que realizada com medicamentos de uso *off label*.

7.1 RACIONALIDADE DE USO DA TERAPIA POTENCIAL DA COVID-19 EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Embora tenham surgido relatos na literatura e na imprensa leiga reivindicando tratamentos bem-sucedidos de pacientes com Covid-19 com uma variedade de agentes, atualmente, **nenhum medicamento obteve registro como seguro e eficaz no tratamento da Covid-19** (KIM; GANDHI, 2020). Metanálises de ensaios clínicos controlados e de boa qualidade metodológica são necessárias para identificar tratamentos ideais para esta doença (ZHONG *et al.*, 2020).



TABELA 5

Medicamentos potenciais para a terapêutica da Covid-19 e a racionalidade de uso descrita na literatura no Brasil.

CLASSE E FÁRMACOS	RACIONALIDADE DE USO OU MECANISMO PROVÁVEL DE AÇÃO DESCRITOS NA LITERATURA	CITAÇÃO
AGENTES CONTRA AMEBÍASE E OUTRAS DOENÇAS PROTOZOÁRIAS: Nitazoxanida	Demonstrou potente atividade in vitro contra o SARS-CoV-2 e o MERS-CoV	Alexander <i>et al.</i> (2020), Yavuz e Ünal (2020)
AGENTES ANTINEMATÓDEOS: Ivermectina	Demonstrou potente atividade in vitro contra o SARS-CoV-2 em dose elevada. A ivermectina se liga e desestabiliza o IMP α / β 1, impedindo a sua ligação à proteína viral, o que resulta na inibição reduzida das respostas antivirais	Caly <i>et al.</i> (2020), Campesatto <i>et al.</i> (2020) e Wagstaff <i>et al.</i> (2012)
AGENTES ANTITROMBÓTICOS: Enoxoparina	Protege pacientes críticos contra tromboembolismo venoso. Além disso, a heparina de baixo peso molecular demonstrou que possui propriedades anti-inflamatórias	Guan <i>et al.</i> (2020), Huang <i>et al.</i> (2020), Poterucha, Libby e Goldhaber (2017), Thachil <i>et al.</i> (2020)
AMINOQUINOLINAS: Cloroquina; Hidroxicloroquina	<p>Cloroquina: in vitro, diminui a glicosilação de ECAII, dificultando a entrada do vírus nas células hospedeiras. Além disso, cloroquina e hidroxicloroquina aumentam o pH dos endossomos nas células, impedindo, assim, o processo de fusão entre o hospedeiro e a membrana viral</p> <p>Hidroxicloroquina: possui a capacidade de diminuir a produção de citocinas, suprimir a sinalização TLR e diminuir a ativação da via do interferon. Pode amortecer a fase inflamatória da doença e demonstrou alguma eficácia na prevenção de síndrome do desconforto respiratório agudo, recorrente em crianças com doença pulmonar intersticial, devido à deficiência de surfactante monogênico</p>	Licciardi <i>et al.</i> (2020), Brasil (2020d), Massachusetts General Hospital (2020), Michigan Medicine (2020) e Mount Sinai (2020)
GLICOCORTICÓIDES: Dexametasona Hidrocortisona Metilprednisolona Prednisona	A dexametasona reduziu a mortalidade entre pacientes hospitalizados que estavam recebendo oxigênio suplementar	Brigham and Women's Hospital (2020), Recovery Collaborative Group <i>et al.</i> (2020), Bhimraj <i>et al.</i> (2020), Massachusetts General Hospital (2020) e National Institutes of Health (2020a)
INIBIDORES DA INTERLEUCINA: Tocilizumabe	Têm como alvo a via da IL-6. Níveis elevados de IL-6 foram descritos em pacientes com Covid-19 grave	Massachusetts General Hospital (2020), Michigan Medicine (2020), Mount Sinai (2020), Brasil (2020d), Ortiz-Martinez (2020) e Zhang, X. <i>et al.</i> (2020)

continua na próxima página >>



CLASSE E FÁRMACOS	RACIONALIDADE DE USO OU MECANISMO PROVÁVEL DE AÇÃO DESCRITOS NA LITERATURA	CITAÇÃO
INIBIDORES DA PROTEASE: 1- Atazanavir 2- Lopinavir-ritonavir 3- Ribavirina	<p>Atazanavir: modelo de previsão mostrou que o atazanavir pode se ligar à proteinase do tipo 3C do SARS-CoV-2. Previu-se que o atazanavir apresentasse uma afinidade de ligação potencial para se ligar à RNA polimerase dependente de RNA (Kd 21,83 nM), helicase (Kd 25,92 nM), 30 –a-50 exonuclease (Kd 82,36 nM), 20 –O-ribose metiltransferase (Kd de 390,67 nM) e endoRNase (Kd 50,32 nM), o que sugere que todas as subunidades do complexo de replicação da Covid-19 poderão ser inibidas simultaneamente pelo atazanavir</p> <p>Lopinavir-ritonavir: apresentou atividade in vitro contra o SARS-CoV e parece ter alguma atividade contra o MERS-CoV em estudos com animais</p> <p>Ribavirina: apresenta atividade contra outros coronavírus e foi eficaz contra o SARS-CoV in vitro</p>	Beck <i>et al.</i> (2020), Cao <i>et al.</i> (2020), Jean, Lee e Hsueh (2020), Kupferrschmidt e Cohen (2020), Massachusetts General Hospital (2020), Michigan Medicine (2020), Brasil (2020d), Mount Sinai (2020) e Qiu <i>et al.</i> (2020)
INIBIDORES DA RNA POLIMERASE RNA DEPENDENTE: Remdesivir	<p>É um novo análogo de nucleotídeo que possui atividade contra o SARS-CoV-2 in vitro e contra os coronavírus relacionados (incluindo SRAG e MERS-CoV), tanto in vitro quanto em estudos com animais</p>	Gilead (2020), Holshue <i>et al.</i> (2020), Brasil (2020d), Massachusetts (2020), Michigan Medicine (2020), Mount Sinai (2020) e Wang, M. <i>et al.</i> (2020)
INTERFERONS: Interferon β 1a,b	<p>Demonstrou suprimir a replicação viral da SRAG in vitro</p>	Chan, Wong e Tang (2020) e Brasil (2020d)
MACROLÍDEOS (ASSOCIAÇÃO): Azitromicina + Hidroxicloroquina	<p>Acredita-se que atua como uma base fraca lipofílica acidotrópica que modula o pH dos endossomos e da rede trans-Golgi. Levou a efeitos in vitro em organelas intracelulares semelhantes àquelas conferidas pela hidroxicloroquina</p>	Choudhary e Sharma (2020), Massachusetts General Hospital (2020) e Brasil (2020d)
SUPLEMENTOS MINERAIS: Zinco	<p>Concentrações intracelulares aumentadas de zinco prejudicam eficientemente a replicação em vários vírus de RNA. Foi demonstrado que o zinco aumenta a citotoxicidade e induz apoptose, quando usado in vitro com um ionóforo de zinco (por exemplo, cloroquina e ivermectina). Importante em várias linhas de imunidade do hospedeiro. Além disso, o receptor ACE2 é uma metaloprotease de zinco. Portanto, o zinco pode inibir a entrada viral</p>	Brigham and Women's Hospital (2020), National Institutes of Health (2020a), Hamilton <i>et al.</i> (2020), Rink e Haase (2007), Te Velthuis <i>et al.</i> (2010) e Xue <i>et al.</i> (2014)
VITAMINAS: Vitaminas C e D	<p>Efeitos imunomoduladores das vitaminas C e D poderiam proteger contra a infecção ou diminuir a gravidade da doença</p>	National Institutes of Health (2020a) e Ribeiro <i>et al.</i> (2020)

Nota: Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2); ácido ribonucleico (RNA); coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV); coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV); enzima conversora de angiotensina II (ECAII); receptores Toll-Like (TRL).



7.2 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA DA TERAPIA POTENCIAL E OUTRAS RELACIONADAS À COVID-19

A abordagem ideal para o tratamento da Covid-19 é incerta. Atualmente, as evidências com maior validade e qualidade, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) são escassos. A maior parte das publicações de terapias consideradas em “potencial” apresenta baixa evidência científica, como séries de casos observacionais e uso hipotéticos com base em evidências indiretas *in vitro* ou extrapoladas (GUO *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; ZHONG *et al.*, 2020). É importante reconhecer que não existem dados bem controlados que apoiem o uso de qualquer um desses agentes, e sua eficácia e segurança para a Covid-19 são amplamente desconhecidas, em que pese as diversas terapias amplamente consagradas para o tratamento de determinados sinais e sintomas relacionados à Covid-19. Portanto, quando disponível, é altamente recomendável a inscrição em um ensaio clínico bem controlado. Considerando-se a emergência mundial, vários estudos estão sendo conduzidos no sentido de possibilitar a definição do nível de evidência e grau de recomendação das terapêuticas específicas empregadas. Assim, nota-se rápida evolução nos protocolos dos organismos nacionais e internacionais (ALEXANDER *et al.*, 2020; BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, 2020; HAMILTON *et al.*, 2020; MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, 2020; MICHIGAN MEDICINE, 2020; MOUNT SINAI, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b).

Na Tabela 6, são apresentados em ordem alfabética os fármacos/medicamentos, com uma síntese das informações consolidadas e níveis de evidência encontrados no momento da preparação deste guia, e que precisam ser atualizados à luz de novos achados.



Para a classificação do nível de evidência e do grau de recomendação da Tabela 6, foi utilizada uma síntese de evidências científicas, ou seja, um levantamento detalhado de estudos que constam no documento **Características dos estudos incluídos, por medicamentos, e nível de evidência científica, segundo a classificação da Oxford Centre for Evidence-based Medicine**, disponível no link <<http://covid19.cff.org.br/tabela-1-caracteristicas-dos-estudos-incluidos-por-medicamentos-e-nivel-de-evidencia-cientifica-segundo-os-criterios-da-oxford-centre-for-evidence-based-medicine/>>. Esta tabela deve ser consultada para verificação de dados mais aprofundados sobre os estudos incluídos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2020).



TABELA 6

Nível de evidência (NE) e grau de recomendação (GR) para a terapia potencial de Covid-19, conforme informações disponíveis até 20/11/2020.

MEDICAMENTO	NE	GR	SÍNTESE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA
ATAZANAVIR	2B	B	O atazanavir vem sendo utilizado em diversos centros de tratamento da Covid-19 como parte da terapia padrão. Dessa forma, a análise de seus efeitos tem sido demonstrada de forma indireta. Não houve diferença estatística entre os grupos testados (protocolo nacional incluindo hidroxicloroquina + lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir e estes medicamentos associados ao interferon) para os desfechos de tempo de permanência no hospital, tempo na unidade de terapia intensiva, mortalidade no 28º dia, ocorrência de eventos adversos e complicações durante a hospitalização.
AZITROMICINA	2B	B	A azitromicina tem sido utilizada de forma complementar a outros tratamentos nos estudos. Até o momento, não demonstrou diferença na diminuição da mortalidade, mas há controvérsias em relação à possível redução na duração do tempo de hospitalização e melhora dos níveis de saturação e frequência respiratória.
CLOROQUINA/ HIDROXICLOROQUINA	1A	A	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e controlados relatam a ocorrência de mais eventos adversos, incluindo eventos dermatológicos, neurológicos, gastrointestinais e cardiovasculares.
	1B	A	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e controlados relatam possível aumento da mortalidade, especialmente se adicionada à azitromicina.
	2A	B	Não foi demonstrada diferença significativa em relação ao tratamento padrão em desfechos, como redução da carga viral, diminuição de achados radiológicos, redução da necessidade de ventilação mecânica e progressão da doença. Não demonstrou efeito protetor, não trazendo benefícios como agente profilático.
DEXAMETASONA	1B	A	A dexametasona demonstrou redução na mortalidade, especialmente em pacientes em estado grave, com suporte ventilatório. Eventos adversos não têm ocorrido de forma diferente do grupo de tratamento padrão.
HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR (HBPM)	2A	B	Os desfechos analisados foram a prevalência de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Os autores concluem que, mesmo ocorrendo hipercoagulação e havendo alta prevalência de falha de tromboprolifaxia entre pacientes com Covid-19 na UTI, a necessidade de tromboprolifaxia para TEV não pode ser exagerada.

continua na próxima página >>



MEDICAMENTO	NE	GR	SÍNTESE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA
INTERFERON β	2B	B	Adicionado ao tratamento padrão, demonstrou aumentar a taxa de alta hospitalar no 14º dia e diminuição da mortalidade em 28 dias, quando administrado na fase inicial da doença. Não houve diferença em relação ao tratamento padrão para o desfecho de melhora clínica. A terapia antiviral tripla, incluindo interferon β , lopinavir+ritonavir e ribavirina, promoveu alívio dos sintomas, redução do tempo para eliminação do vírus e do tempo de hospitalização.
IVERMECTINA	5	D	São necessários ensaios clínicos para avaliar os efeitos da ivermectina na Covid-19 em humanos
LOPINAVIR/ RITONAVIR	2A	B	Embora nenhuma diferença tenha sido encontrada em termos de mortalidade, cura virológica nos dias 7º ao 10º, progressão da doença, resolução da febre, altas hospitalares, tempo para melhora clínica e redução da carga viral, a terapia R/L mostrou algum benefício em termos de redução do tempo para depuração virológica e diminuiu a duração da hospitalização, quando comparada ao tratamento padrão. Diarreia foi um evento adverso comumente associado ao uso desta terapia.
NITAZOXANIDA	5	D	Nenhum estudo publicado atendeu aos critérios de inclusão desta síntese de evidências, uma vez que foram identificados apenas estudos de revisão de literatura, opinião de especialistas e relatos de caso.
OSELTAMIVIR	5	D	O oseltamivir vem sendo utilizado em diversos centros de tratamento da Covid-19 como parte da terapia padrão. Até o momento, não há estudo robusto avaliando diretamente este medicamento.
PLASMA CONVALESCENTE	2B	B	A terapia com plasma convalescente, adicionada ao tratamento padrão, em comparação com o tratamento padrão, não resultou em uma melhora clínica estatisticamente significativa em 28 dias entre pacientes graves ou com risco de vida. Também não houve diferença entre os grupos para os desfechos de mortalidade e redução do tempo de internação. A interpretação é limitada pelo término antecipado do estudo e baixo tamanho amostral, que pode ter sido insuficiente para detectar uma diferença clinicamente importante.
REMDESIVIR (não disponível no Brasil)	2A	B	Quando comparado ao placebo, aumentou em 50% a taxa de recuperação e reduziu em 36% a taxa de mortalidade no 14º dia. Foi observada melhor resposta em pacientes com ventilação não mecânica. Houve redução de eventos adversos graves e o seu uso não causou efeitos adversos significativos.
RIBAVIRINA	5	D	Nenhum estudo publicado (revisões sistemáticas, ensaios clínicos abertos ou estudos de coorte) atendeu aos critérios de inclusão desta síntese de evidências, por incluírem dados não revisados por pares ("pré-print"). Os dados devem ser avaliados após a publicação dos artigos.

continua na próxima página >>



MEDICAMENTO	NE	GR	SÍNTESE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA
TOCILIZUMABE	2A ²	D	A adição de tocilizumabe ao tratamento padrão tem o potencial de reduzir a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica e a admissão em UTI em pacientes com Covid-19 grave. Ensaios controlados randomizados são necessários.
VITAMINA C (Ácido ascórbico)	5	D	Não há estudos que possam sustentar qualquer tipo de evidência do uso de vitamina C no tratamento de pacientes com Covid-19
VITAMINA D	2A	B	Foi identificada alta prevalência de deficiência de vitamina D em pessoas com Covid-19 grave, especialmente em idosos, havendo associação positiva entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da doença. Porém, não foi demonstrado que a deficiência de vitamina D está associada à maior chance de desenvolvimento de Covid-19.
ZINCO	1A ²	D	Traços de selênio e zinco têm mostrado possível efeito imunomodulatório favorável em infecções respiratórias. Em um ensaio clínico randomizado e controlado, crianças com pneumonia tratadas com zinco apresentaram melhora clínica, incluindo saturação de oxigênio, taxa respiratória e redução da duração da doença, enquanto outro estudo demonstrou que a suplementação com altas doses de zinco auxiliou na prevenção de reinfeção por torquetenovirus em pacientes pós-transplante de células hematopoiéticas. Entretanto, outro estudo concluiu que o uso de zinco ou zinco associado com arginina foi inefetivo em induzir ou aumentar a resposta imunológica após a vacina contra a influenza. Na revisão sistemática encontrada, não foi possível realizar metanálise, devido à grande heterogeneidade dos estudos e a qualidade metodológica foi considerada baixa ou moderada em 30% dos estudos incluídos. Não há estudos que avaliem especificamente o uso do zinco na prevenção ou tratamento de Covid-19.

Fonte: Características dos estudos incluídos, por medicamentos, e nível de evidência científica, segundo a classificação da Oxford Centre for Evidence-based Medicine, disponível no link <<http://covid19.cff.org.br/tabela-1-caracteristicas-dos-estudos-incluidos-por-medicamentos-e-nivel-de-evidencia-cientifica-segundo-os-criterios-da-oxford-centre-for-evidence-based-medicine/>>

¹O remdesivir tem demonstrado resultados interessantes em estudos clínicos e é candidato potencial de pesquisas futuras. A análise do medicamento foi mantida para o caso de possível registro sanitário no Brasil.

²Nos casos em que os resultados apresentados foram inconclusivos (ensaios clínicos randomizados com intervalo de confiança largo, de baixa qualidade metodológica, metanálises heterogêneas (I₂ > 75%), ausência de análises estatísticas que permitiram avaliar a diferença entre os grupos comparativos), foi adicionado um sinal de “-” após o nível de evidência e o grau de recomendação considerado foi reduzido para D.



8

INFORMAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS PARA O SUORTE À PRESCRIÇÃO E EDUCAÇÃO DOS PACIENTES



Na Tabela 7, constam informações como apresentações dos medicamentos, posologia, contraindicações, emprego em situações especiais e orientações ao paciente sobre medicamentos e outras terapias que estão sendo consideradas para a Covid-19. As informações apresentadas têm o objetivo de auxiliar na elaboração da prescrição médica, de acordo com a decisão clínica. Os dados foram delineadas a partir de consulta aos protocolos clínicos da OMS, BMJ, NIH, MS e de outras instituições, conforme indicado na tabela. Além dos protocolos foram consultadas bases de dados sobre medicamentos como Micromedex® Drugdex System® e UpToDate® Lexicomp®. As posologias consideradas foram as usuais para outras doenças, conforme as bases de dados consultadas e, quando disponíveis, foram identificadas as doses para o uso em pacientes com Covid-19.

Os estudos sobre os medicamentos considerados para o tratamento da Covid-19 estão evoluindo rapidamente, portanto, as informações apresentadas na Tabela 7 estão pautadas nas evidências disponíveis à data de publicação (Tabela 6).



TABELA 7

Apresentações, informações de posologia, orientações ao paciente, situações especiais e contraindicações.

ATAZANAVIR			
APRESENTAÇÕES		ORIENTAÇÕES AO PACIENTE	
<ul style="list-style-type: none"> > Atazanavir 150mg – cápsula > Atazanavir 200mg – cápsula > Atazanavir 300mg – cápsula 		<ul style="list-style-type: none"> > Administrar com alimentos; não abrir a cápsula; engolir inteiro > Evitar associar a medicamento conhecido como indutor do prolongamento do intervalo PR, como atenolol, diltiazem, verapamil > Efeitos adversos: erupção cutânea, aumento do colesterol sérico, aumento da amilase, náusea, aumento da bilirrubina sérica, icterícia, aumento da creatinofosfoquinase, tosse, febre > Advertir quanto à síndrome de reconstituição imune (sinais/sintomas), acúmulo ou redistribuição de gordura corporal (sinais/sintomas) e informar aos portadores de fenilcetonúria que existe fenilalanina no pó oral > Orientar quanto à hidratação adequada para evitar desidratação e manter o equilíbrio eletrolítico 	
POSOLOGIA PARA ADULTOS ¹	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS ¹	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<p>Posologia não determinada para o tratamento da Covid-19</p> <p>Dose estabelecida para infecção pelo HIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 300-400mg, VO, 24/24h 	<p>Posologia não determinada para o tratamento da Covid-19</p> <p>Dose estabelecida para infecção pelo HIV:</p> <ul style="list-style-type: none"> > De 5 até 15kg: 200mg, 24/24h > 15 a 25kg: 250mg, 24/24h > 25kg: 300mg, a cada 24h > A partir de 6 anos ou com 35 até 40kg: 300mg, 24/24h > A partir de 13 anos ou com mais de 40kg: 400mg, 24/24h 	<ul style="list-style-type: none"> > Categoria de risco na gestação: B (Classificação Australiana) > Seguro durante a gestação. Contudo, riscos ao feto não podem ser descartados (FDA) > Descontinuar durante a amamentação > Não deve ser administrado em pacientes pediátricos com menos de 3 meses de idade > O uso em idoso deve ser cauteloso e monitorado 	<ul style="list-style-type: none"> > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

continua na próxima página >>



AZITROMICINA

APRESENTAÇÕES

- > Azitromicina 600, 900 e 1500mg – pó para suspensão oral
- > Azitromicina 500mg e 1000mg – comprimidos
- > Azitromicina 500mg – pó liofilizado para solução para infusão

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** dor de cabeça, tontura, erupção cutânea, dor abdominal, dispepsia, diarreia, flatulência, náusea, vômito ou dor no local da injeção (IV)
- > Pode causar prolongamento do intervalo QT e, consideradas em conjunto, podem aumentar o risco de cardiotoxicidade
- > **Evitar** associar a antiácidos contendo alumínio ou magnésio
- > **Advertir** quanto a sinais/sintomas de hepatotoxicidade ou diarreia associada ao *Clostridium difficile* (diarreia grave, aquosa ou com sangue)

POSOLOGIA PARA ADULTOS⁴

- > 500mg, 24/24h
- > **Duração:** 5 dias

Associado a hidroxicroloquina ou cloroquina:

- > **Reconstituição:** 4,8mL de água estéril para injeção
- > **Diluição:** em 250mL ou 500mL de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou ringer lactato
- > **Tempo de infusão:** 250mL em 1h; 500mL em 3h
- > **Estabilidade:** após reconstituição e/ou diluição: 24 horas (15°C - 30°C) ou 7 dias (5°C)

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS⁴

- > **D1:** 10mg/kg
- > **D2 ao D4:** 5mg/kg/dia por 4 dias, limite de 500mg/dia
- > **Duração:** 4 dias

Associado a hidroxicroloquina ou cloroquina:

- > **Reconstituição:** 4,8mL de água estéril para injeção
- > **Diluição:** em 250mL ou 500mL de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou ringer lactato
- > **Tempo de infusão:** 250mL em 1h; 500mL em 3h
- > **Estabilidade:** após reconstituição e/ou diluição: 24 horas (15°C - 30°C) ou 7 dias (5°C)

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- > Categoria de risco na gestação: B (Classificação Australiana) Seguro durante a gestação. Contudo, riscos ao feto não podem ser descartados (FDA)
- > Deve ser evitado por menores de 6 anos, gestantes e lactantes
- > Os riscos durante a amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES

- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Pacientes com disfunção hepática, porfirias, retinopatia, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase
- > Uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT
- > Icterícia colestática com terapia prévia com azitromicina

continua na próxima página >>



CLOROQUINA

APRESENTAÇÕES

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

> Difosfato de cloroquina 150mg – comprimidos revestidos

- > **Advertir** quanto ao risco de toxicidade, fraqueza muscular ou sinais/sintomas de retinopatia, especialmente se em terapia prolongada (> 5 anos)
- > **Efeitos adversos:** bloqueio atrioventricular, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, hipoglicemia, aumento de enzima hepática, distúrbios extrapiramidais, alterações neuropsiquiátricas e convulsão
- > **Não tomar** antiácidos 4 horas antes ou depois do uso de cloroquina
- > **Não utilizar** ampicilina 2 horas antes ou depois do uso de cloroquina

POSOLOGIA PARA ADULTOS⁴

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS⁴

SITUAÇÕES ESPECIAIS



CONTRAINDICAÇÕES



Adultos e adolescentes ≥50kg

- > **D1:** 1g, VO, 24h/24h
- > **D2 ao D7:** 500mg, 24/24h
- > **Duração:** 4-7 dias. A duração do tratamento deve ser baseada na avaliação clínica.

- > 6mg/kg/dia, 24/24h (máximo de 300mg de cloroquina base)
- > **Duração:** 5 dias

- > Categoria de risco na gestação: D (Classificação Australiana). O uso deve ser criterioso, pois pode causar anormalidades fetais (FDA)
- > A cloroquina é excretada no leite materno. Pode ocasionar risco para o lactente
- > O uso em pacientes com doença cardíaca, histórico de arritmias ventriculares, hipocalcemia não corrigida e/ou hipomagnesemia ou bradicardia (< de 50 bpm) e durante a coadministração de agentes prolongadores do intervalo QT deve ser cauteloso
- > Não deve ser administrado em pacientes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, anemia hemolítica, psoríase e em uso de medicamentos hepatotóxicos, a menos que o benefício supere os riscos potenciais

- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Na presença de alterações na retina ou no campo visual

continua na próxima página >>



DEXAMETASONA

APRESENTAÇÕES

- > Dexametasona 0,1mg/mL e 0,5mg/5mL – elixir
- > Fosfato dissódico de dexametasona 2mg/mL e 4mg/mL – solução injetável
- > Dexametasona 4mg – comprimidos

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Evitar** durante a terapia o uso de vacinas vivas ou vivas atenuadas, devido à imunossupressão induzida por medicamentos
- > **Efeitos adversos:** pele atrófica, comprometimento da cicatrização da pele, depressão, euforia, insônia, hipercortisolismo, retenção de líquidos e hipertensão
- > **Advertir** para não interromper o uso abruptamente
- > **Instruir** a pessoa com diabetes quanto à monitoração frequente da glicemia

POSOLOGIA PARA ADULTOS²

- > 6mg, IV ou VO, 24/24h
- > **Duração:** 7-10 dias ou alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS⁷

- > 0,15mg/kg/dose, 24/24h, IV (máx.: 6mg/dose)
- > **Duração:** até 10 dias ou até a alta
- > Dose baseada na extrapolação da dose para adultos. A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram suficientemente avaliadas (NIH, 2020)

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Uso criterioso durante a amamentação. Evitar doses altas por tempo prolongado. Não há dados sobre a transferência para o leite materno. Compatível apenas em dose única

CONTRAINDICAÇÕES

- > Uso concomitante com rilpivirina
- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Infecção fúngica sistêmica

continua na próxima página >>



ENOXAPARINA

APRESENTAÇÕES

- > Enoxaparina sódica
20mg/0,2mL,
40mg/0,4mL,
60mg/0,6mL e
80mg/0,8mL – solução
injetável

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Evitar o** uso de ácido acetilsalicílico durante o tratamento medicamentoso, a menos que seja indicado pelo médico
- > **Instruir** o paciente a relatar sinais/sintomas de hemorragia ou trombocitopenia
- > **Instruir** sobre a técnica adequada e o rodízio do local de aplicação, em caso de autoadministração
- > **Instruir** a avisar ao profissional da saúde se faltar uma dose, pois o medicamento deve ser administrado regularmente

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

- > **Profilaxia de trombose:**
< 50kg: 30mg, SC, 1x/dia
> 50kg: 40mg, SC, 1x/dia
- > **Tratamento de trombose:**
0,5mg/kg, SC, 12/12h
- > Necessário ajuste conforme função renal

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

- > **Profilaxia de trombose:**
< 2 meses: 0,75mg/kg, SC, 12/12h
> 2 meses: 0,50mg/kg, SC, 12/12h
- > **Tratamento de trombose:**
< 2 meses: 1,5mg/kg, SC, 12/12h
> 2 meses: 1mg/kg, SC, 12/12h
- > Necessário ajuste conforme função renal

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Uso criterioso durante a amamentação

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade à enoxaparina sódica, à heparina e seus derivados
- > História de trombocitopenia induzida por heparina nos últimos dias ou na presença de anticorpos circulantes
- > Neonatos ou bebês e gestantes
- > Mulheres grávidas ou amamentando; não administrar produto preservado com álcool benzílico
- > Sangramento ativo não controlado, exceto quando devido à CID (Coagulação Intravascular Disseminada)

continua na próxima página >>



HIDROCORTISONA

APRESENTAÇÕES

- > Succinato sódico de hidrocortisona 100mg e 500mg – pó para injeção IV

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** danos à cicatrização da pele, diminuição do crescimento corporal, depressão ou euforia
- > **Instruir,** quando em terapia de longo prazo, a relatar sinais/sintomas de infecção, hiperglicemia, catarata ou visão turva, ou ainda supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (fadiga, depressão, ansiedade, hiperglicemia, fraqueza muscular, imunossupressão)
- > **Advertir** a não interromper repentinamente o tratamento em caso de uso prolongado

POSOLOGIA PARA ADULTOS²

- > 500mg, oral ou IV, 8/8h
- > **Duração:** 7-10 dias
- > **Reconstituição:** água bacteriostática para injeção. Volume: 2mL
- > **Diluição:** cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%
Volume: para se obter uma concentração de 0,1 a 1mg/mL
- > **Estabilidade após a diluição:** temperatura ambiente (15°C - 30°C): 3 dias; proteger da luz. Usar apenas se estiver límpida
- > **Tempo de infusão:** 20 a 30 minutos

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Dose não determinada para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para insuficiência adrenal:** 8 a 10mg/m², 8/8h;
- > **Outras indicações:** 240mg/mL, VO, 24h/24h; máximo de 320mg, 8h/8h, por 4 semanas, seguido de 160mg/m², dia sim, dia não, por 4 semanas
- > **Reconstituição:** água bacteriostática para injeção. Volume: 2mL
- > **Diluição:** cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Volume: para se obter uma concentração de 0,1 a 1mg/mL
- > **Estabilidade após a diluição:** temperatura ambiente (15°C - 30°C): 3 dias; proteger da luz. Usar apenas se estiver límpida
- > **Tempo de infusão:** 20 a 30 minutos
- > **Duração:** decisão médica
- > **Obs.:** devido ao tempo de meia-vida curto, a dose pode ser otimizada se administrada de 2 a 4 vezes ao dia

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Uso criterioso durante a amamentação; não amamentar quando em uso de altas doses

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Infecções fúngicas sistêmicas, com uso de comprimidos orais ou suspensão retal
- > Ileocolostomia no pós-operatório imediato ou precoce, com uso de suspensão retal

continua na próxima página >>



HIDROXICLOROQUINA

APRESENTAÇÕES

- > Sulfato de hidroxicloroquina 400mg – comprimidos revestidos

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Administrar** com alimentos ou leite
- > **Manter fora do alcance de crianças**, pois elas são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos das 4-aminoquinolinas
- > **Efeitos adversos:** prolongamento do intervalo QT (Covid-19, 93%), fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, hipoglicemia grave, vertigem, zumbido, defeitos no campo visual, anormalidades da visão de cores, náusea, vômito, fadiga, diminuição do apetite, dores de cabeça, tontura e irritabilidade
- > **Advertir** quanto a sinais/sintomas de toxicidade (por exemplo, erupção cutânea ou alterações visuais)

POSOLOGIA PARA ADULTOS²

- > **D1:** 800mg a 1600mg, VO, 24/24h ou 8h/8h
- > **D2 ao D5 ou D21:** 200mg a 800mg, VO, 24h/24h ou 12h/12h
- > **Duração:** 5-21 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS⁴

- > 6mg/kg/dia, 24/24h (máximo: 400mg/dia)
- > **Duração:** 5 dias

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- > Categoria de risco na gestação: D (Classificação Australiana). Evidências de risco ao feto, uso criterioso (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados
- > Deve ser evitada em crianças menores de 6 anos

CONTRAINDICAÇÕES

- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Maculopatias (retinopatias) pré-existent
- > Uso concomitante com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT
- > Porfirias

continua na próxima página >>



INTERFERON β 1 A

APRESENTAÇÕES

- > Interferon β 1a
6.000.000UI (22mcg)
6.000.000UI (30mcg)
12.000.000UI (44mcg)
– Solução injetável

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Aconselhar** a relatar, caso apresente depressão, ideação suicida ou mudanças incomuns no comportamento
- > **Instruir** a relatar sinais/sintomas de infecção ou hepatotoxicidade, sinais/sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia e convulsões
- > **Efeitos adversos:** dor de cabeça, sinais/sintomas semelhantes aos da gripe, febre, mialgia, fadiga, astenia, dor abdominal, náusea ou reações no local da injeção
- > **Instruir** sobre a técnica de injeção adequada, se for autoadministrado
- > **Avonex (R):** informe a quem apresentar sensibilidade ao látex que a tampa da seringa pré-cheia contém látex de borracha natural
- > **Rebif (R):** aconselhe a fazer injeções no mesmo horário do dia (final da tarde ou à noite), nos mesmos 3 dias da semana, com pelo menos 48 horas de intervalo

POSOLOGIA PARA ADULTOS³

Posologia não determinada para o tratamento da Covid-19

- > 44mcg, via subcutânea, 3 vezes por semana, para MERS
- > **Duração:** não determinada

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

- > Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > O risco fetal durante a gestação e amamentação não pode ser descartado

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Hipersensibilidade à albumina humana

continua na próxima página >>



INTERFERON β 1b

APRESENTAÇÕES		ORIENTAÇÕES AO PACIENTE	
<ul style="list-style-type: none"> > Interferon β 1b – 0,25mg (8 milhões de UI) – via inalatória > Interferon β 1b – 0,25mg (8 milhões de UI) – via subcutânea 		<ul style="list-style-type: none"> > Advertir quanto à depressão, ideação suicida ou a mudanças incomuns no comportamento, sinais/sintomas de infecção, hepatotoxicidade, insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia > Efeitos adversos: reações no local da injeção, rash, leucopenia, aumento do tônus muscular, mialgia, astenia, dor de cabeça, insônia, febre, dor e tremor > Instruir sobre a técnica apropriada para injeção, em casos de ser autoadministrado > Administrar injeções no mesmo horário do dia (final da tarde ou à noite), nos mesmos 3 dias da semana e com intervalo de pelo menos 48 horas 	
POSOLOGIA PARA ADULTOS ³	POSOLOGIA PARA CRIANÇAS ¹	SITUAÇÕES ESPECIAIS 	CONTRAINDICAÇÕES 
<ul style="list-style-type: none"> > 0,25mg (8 milhões de unidades), via subcutânea, a cada 48h > Duração: até 7 dias 	<ul style="list-style-type: none"> > Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade 	<ul style="list-style-type: none"> > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA) > Os riscos na amamentação não podem ser descartados 	<ul style="list-style-type: none"> > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

continua na próxima página >>



IVERMECTINA

APRESENTAÇÕES

- > Ivermectina 6mg – comprimidos

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** tonturas, prurido, diarreia, náusea, vômito, taquicardia e edema periférico ou facial
- > **Instruir** a pessoa com oncocercose a relatar sinais/sintomas da reação de Mazzotti (por exemplo, febre, prurido, exantema urticariano, artralgia, sinovite, aumento ou sensibilidade dos linfonodos) ou uma reação oftálmica (conjuntivite, limbite, edema palpebral ou alterações da visão)
- > **Instruir** a tomar os comprimidos com o estômago vazio, com água

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

Posologia não determinada para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para doenças parasitárias:** 150-250 mcg/kg/dose, VO, dose única
- > Para algumas condições, a dose pode ser repetida

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Posologia não determinada para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para doenças parasitárias:** ≥ 15kg: 150 a 200mcg/kg, VO, dose única
- > Para algumas condições, a dose pode ser repetida

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: B3 (Classificação Australiana), C (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

continua na próxima página >>



LOPINAVIR - RITONAVIR

APRESENTAÇÕES

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

> Lopinavir 200mg + ritonavir 50mg – comprimidos revestidos

- > Este medicamento não impede a infecção por doenças sexualmente transmissíveis; praticar sexo seguro
- > Pode diminuir a eficácia dos contraceptivos orais com o uso simultâneo. Recomendar uma forma adicional de controle de natalidade
- > **Efeitos adversos:** lipodistrofia, diarreia, náusea, vômito, astenia ou dor de cabeça, incluindo enxaqueca
- > **Advertir** quanto à pancreatite ou hepatotoxicidade (sinais e sintomas)
- > **Monitorar** sinais/sintomas de hiperglicemia. Pessoas com diabetes também devem relatar dificuldades no controle glicêmico
- > **Ingerir** com o estômago cheio, para evitar irritação gástrica
- > **Advertir** sobre a existência de várias interações medicamentosas clinicamente significativas envolvendo esse medicamento. Consultar o profissional da saúde antes do uso de novos medicamentos (incluindo os isentos de prescrição e os fitoterápicos)

POSOLOGIA PARA ADULTOS^{2,3}

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS³

SITUAÇÕES ESPECIAIS

CONTRAINDICAÇÕES

> 400mg/100mg, VO, 12h/12h
> **Duração:** 10-14 dias

- > Neonatos ≥14 dias com um IPM ≥42 semanas e crianças com <18 anos:
- > LPV 300mg/m² + RTV 75mg/m² (dose máxima LPV 400mg/RTV 100mg), VO, 12h/12h
- > **Duração:** 7 dias

- > Lopinavir: Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Ritonavir: Categoria de risco na gestação: B₃ (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Descontinuar o uso durante a amamentação
- > O uso em idosos e com problemas cardiovasculares deve ser cauteloso

- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

continua na próxima página >>



METILPREDNISOLONA

APRESENTAÇÕES

- > Succinato sódico de metilprednisolona 125mg e 500mg – pó liofilizado para solução injetável

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** afinamento da pele, cicatrização prejudicada, retenção de líquidos, diminuição do crescimento corporal, úlcera péptica, fraqueza muscular, catarata, depressão, euforia, insuficiência cardíaca congestiva ou convulsão
- > **Instruir** a relatar sinais/sintomas de infecção, febre, insuficiência adrenocortical, fadiga, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, náusea, vômito, diarreia, hipotensão
- > **Instruir** pessoas com diabetes a relatar dificuldade no controle glicêmico (pode causar hiperglicemia)
- > **Ingerir** a formulação oral com alimentos
- > **Advertir** quanto à não interrupção repentina do tratamento

POSOLOGIA PARA ADULTOS²

- > 10mg, IV, 6h/6h
- > **Duração:** 7-10 dias
- > **Reconstituição:** água bacteriostática para injeção. Volume: 2mL (125mg) e 8mL (500mg)
- > **Diluição:** cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Volume: para se obter uma concentração de 2,5 a 20mg/mL
- > **Estabilidade após a diluição:** temperatura ambiente (15°C - 30°C): 8 horas
- > **Tempo de infusão:** bolus (só reconstituída, doses menores)
Infundir em 30 min (doses de 30mg/kg)

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

- > 1 a 2mg/kg, IV, 24h/24h
- > **Duração:** dependente do curso clínico
- > **SIM-C e choque:** 30mg/kg, IV, 24h/24h (dose máxima: 1.000mg/dose);
- > 10 a 15mg/kg, IV, 24h/24h (dose máxima: 1.000mg/dose)
- > **Duração:** 1 a 3 dias
- > **Reconstituição:** água bacteriostática para injeção. Volume: 2mL
- > **Diluição:** cloreto de sódio 0,9% ou glicose 5%. Volume: para se obter uma concentração de 2,5 a 20mg/mL
- > **Estabilidade após a diluição:** temperatura ambiente (15°C - 30°C): 8 horas
- > **Tempo de infusão:** bolus (só reconstituída, dose menores);
Infundir de 30 a 120 minutos (dose de 15 a 30mg/kg ou 500 a 1000mg/dose)

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Infecções fúngicas sistêmicas
- > Coadministração de vacinas de microrganismos vivos ou atenuados

continua na próxima página >>



NITAZOXANIDA

APRESENTAÇÕES

- > Nitazoxanida 500mg – comprimidos revestidos
- > Nitazoxanida 20mg/dL – solução oral com 45mL e 100mL

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Administrar** com alimentos. Ingerir com o estômago cheio para evitar irritação gástrica
- > **Efeitos adversos:** dor abdominal, diarreia, náusea, vômito ou dor de cabeça

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > Dose estabelecida para doenças parasitárias 500mg, 12/12h
- > **Duração:** 3 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > Dose estabelecida para doenças parasitárias
 - 1 a 3 anos: 100mg, 12/12h
 - 4 a 11 anos: 200mg, 12/12h
 - A partir de 12 anos: 500mg, 12/12h
- > **Duração:** 3 dias

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- > Cautela no uso durante a gestação, pois os riscos ao feto não podem ser descartados
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES

- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

continua na próxima página >>



OSELTAMIVIR

APRESENTAÇÕES

- > Fosfato de Oseltamivir 30mg, 45mg ou 75mg – cápsulas
- > Fosfato de Oseltamivir, 30g, pó para reconstituição – suspensão oral 12mg/mL, com seringa dosadora

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Administrar:** com ou sem alimentos
- > **Relatar efeitos adversos:** náuseas, vômitos, reações cutâneas, diarreia, eventos neuropsiquiátricos semelhantes a convulsões e delírios
- > **Instruir** quanto ao tempo de validade da solução após reconstituição: 17 dias sob refrigeração e 10 dias em temperatura ambiente
- > **Explicar** que a cápsula pode ser aberta e misturada com líquido/água adoçado, para mascarar o sabor desagradável

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para influenza, Vírus A e B**
75mg, VO, 12/12h
- > **Duração:** 5 dias
- > **Profilaxia:**
75mg, VO, 24h/24h
- > **Duração:** 10 dias

Insuficiência renal:

- > Clearance de creatinina de 30 até 60mL/min: 30mg, VO, 12/12h
- > Clearance de creatinina entre 10 e 30mL/min: 30mg, VO, 1 x dia
- > Diálise: 30mg, após cada ciclo de hemodiálise
- > **Duração:** não exceder 5 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para influenza, Vírus A e B**
De 1 a 12 anos
≤ 15kg: 30mg, VO, 12/12 h
>15 a 23kg: 45mg, VO, 12/12h
>23 a 40kg: 60mg, VO, 12/12h
>40kg: 75mg, VO, 12/12h
- > **Duração:** 5 dias
- > **Profilaxia:**
De 1 a 12 anos
≤ 15kg: 30mg, VO, 1 x dia
>15 a 23kg: 45mg, VO, 1 x dia
>23 a 40kg: 60mg, VO, 1 x dia
>40kg: 75mg, VO, 1 x dia
- > **Duração:** 10 dias
- > **Obs.:** usar uma seringa dosadora marcada com níveis de dose de 30mg, 45mg e 60mg

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- > Categoria de risco na gestação: B (Classificação Australiana). Seguro durante a gestação. Contudo, riscos ao feto não podem ser descartados (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES

- > Hipersensibilidade ao fosfato de oseltamivir ou a qualquer componente do produto
- > Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade

continua na próxima página >>



PEGINTERFERON ALFA-2B

APRESENTAÇÕES

- > PEG-interferon Alfa-2B (pó) 80mcg, 100mcg, 120mcg – solução injetável

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Relatar efeitos adversos:** podem incluir fadiga, pirexia, dores de cabeça, anorexia, mialgia, náuseas, calafrios e reações no local da injeção
- > **Instruir** a relatar imediatamente sinais/sintomas de depressão, ideação suicida, agressão, mudanças de comportamento ou quaisquer sinais/sintomas psiquiátricos
- > **Instruir** as pessoas do sexo masculino ou as suas parceiras sexuais sobre a necessidade de utilizar um método contraceptivo eficaz no decurso do tratamento e durante o período de 7 meses após o seu término

POSOLOGIA PARA ADULTOS

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS

- > Segurança e eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos de idade

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Excretado pelo leite materno. Recomenda-se interromper a amamentação
- > Avaliar a função renal antes do início e durante o tratamento. Se o nível de creatinina sérica aumentar mais que 2mg/dL, descontinuar o uso

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente do produto
- > Na insuficiência renal grave ou com clearance de creatinina menor que 50mL/min, os pacientes não deverão ser tratados com o produto

continua na próxima página >>



PREDNISONA

APRESENTAÇÕES

- > Prednisona 5mg e 20mg – comprimidos

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** náusea, vômito, diarreia, constipação, úlcera péptica, cicatrização da pele prejudicada, edema, osteoporose, ansiedade, depressão, euforia, irritabilidade, dor de cabeça, insônia, visão dupla, catarata e glaucoma
- > **Instruir** pessoas com diabetes a relatar dificuldade no controle glicêmico (pode causar hiperglicemia)
- > **Instruir** a relatar sinais/sintomas de infecção (febre), insuficiência adrenocortical (fadiga, fraqueza muscular, perda de apetite, náusea, vômito, diarreia, hipotensão, alterações mentais)
- > **Administrar** a formulação oral com alimentos
- > **Advertir** sobre a não interrupção repentina do tratamento
- > **Evitar** o uso de álcool e tabaco, pois podem aumentar o risco de osteoporose

POSOLOGIA PARA ADULTOS²

- > 40mg, VO, 24h/24h
- > **Duração:** 7-10 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS⁶

- > 0,5 to 1mg/kg, IV ou VO, 12h/12h
- > **Duração:** não determinada

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Os riscos ao feto durante a gestação não podem ser descartados
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Infecções fúngicas sistêmicas, a menos que seja necessário para controlar uma reação medicamentosa; risco de exacerbação
- > Coadministração de vacinas de microrganismos vivos ou atenuados

continua na próxima página >>



REMDESIVIR

APRESENTAÇÕES

- > Remdesivir 150mg – Pó liofilizado + 29mL de água estéril para infusão intravenosa

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** náusea, diarreia, febre, dor abdominal, dor de cabeça, vômito, transaminases elevadas, lesão renal reversível, hipotensão durante a infusão (instruir a informar ao médico, caso apresente algum desses sinais/sintomas)
- > **Evitar** o uso de paracetamol, até o 15º dia
- > A ciclodextrina, veículo do remdesivir, na insuficiência renal, pode ser acumulada (efeito potencialmente tóxico). Os efeitos adversos relatados incluem náuseas, vômitos e elevações das transaminases
- > Os critérios de exclusão da maioria dos estudos incluem o nível de alanina aminotransferase (ALT) >5 vezes o limite superior da doença renal crônica (depuração da creatinina <30 ou <50mL/min, dependendo do estudo) e a gestação ou amamentação; alguns estudos também excluem o uso de uma terapia diferente direcionada à Covid-19 dentro de 24 horas, antes do início do remdesivir (KIM; GANDHI, 2020)

POSOLOGIA PARA ADULTOS²

- > **D1:** 200mg, IV, 24h/24h
- > **D2 ao D5:** 100mg, IV, 24h/24h
- > **Duração:** 5-10 dias
- > Em pacientes que não mostraram melhora clínica após 5 dias de terapia, o tratamento pode ser estendido até 10 dias
- > Para pacientes com ventilação mecânica e/ou pacientes em ECMO, a duração recomendada do tratamento é de 10 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS³

- Pacientes pediátricos com peso de 3,5kg a <40kg ou idade <12 anos e peso ≥3,5kg:**
- > **D1:** 5mg/kg, IV, 24h/24h
 - > **D2 ao D5:** 2,5mg/kg, IV, 24h/24h
 - > **Duração:** para pacientes que não são ventilados mecanicamente e/ou em ECMO, a duração recomendada do tratamento é de 5 dias
 - > Se os pacientes não apresentarem melhora clínica após 5 dias de terapia, o tratamento pode ser estendido até 10 dias
 - > Para pacientes com ventilação mecânica e/ou pacientes em ECMO, a duração recomendada do tratamento é de 10 dias
- Pacientes com idade <12 anos e pesando ≥40kg:**
- > a mesma dose para adultos e crianças com idade >12 anos e peso >40kg

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > O uso em grávidas deve ocorrer apenas se o benefício justificar o risco potencial para a mãe e o feto
- > A segurança e a eficácia em pacientes grávidas e pacientes pediátricos não foram avaliadas

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > O remdesivir não deve ser iniciado ou deve ser interrompido se ALT for ≥5x do valor normal. Para pacientes com TFGe <30mL/min, o remdesivir pode ser considerado individualmente, tendo em mente o risco/benefício com informações de doenças infecciosas e renais

continua na próxima página >>



RIBAVIRINA

APRESENTAÇÕES

- > Ribavirina 250mg – cápsulas

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Ingerir** com o estômago cheio para evitar irritação gástrica
- > A cápsula não deve ser partida, aberta ou mastigada
- > Usar duas formas contraceptivas confiáveis; evitar a gravidez durante o tratamento e por 6 meses após o seu término
- > **Efeitos adversos:** erupção cutânea, prurido, dispepsia, anorexia, náusea, dor de cabeça, conjuntivite, rigidez, boca seca, insônia, depressão, fadiga
- > **Advertir** quanto a sinais/sintomas de depressão grave e/ou ideação suicida, deterioração respiratória, pancreatite, anemia hemolítica ou deterioração cardíaca

POSOLOGIA PARA ADULTOS⁵

- > **Dose ideal não estabelecida**
400mg, VO, 12h/12h
- > **Duração:** 14 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: categoria X (Classificação Australiana). Risco de anomalias ao feto (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados
- > Evitar o uso em pacientes com doença cardíaca

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hepatite autoimune
- > Coadministração com didanosina: foram relatadas hiperlactatemia sintomática/acidose láctica, neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática fatal
- > Hemoglobinopatia (talassemia maior e anemia falciforme)
- > Injúria renal (ClCr inferior a 50mL/min)
- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

continua na próxima página >>



TOCILIZUMABE

APRESENTAÇÕES

- > Tocilizumabe 80mg/4mL e 200mg/10mL – solução para diluição e infusão intravenosa
- > Tocilizumabe 162mg/0,9mL – solução para administração subcutânea

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > Evitar o uso de vacinas vivas/atenuadas durante o tratamento
- > **Avisar imediatamente** a ocorrência de sinais/sintomas de infecção, incluindo reativação da tuberculose, herpes zoster ou hepatite B
- > **Efeitos adversos:** nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, hipertensão e reações no local da injeção
- > **Advertir** quanto a sinais/sintomas de perfuração gastrointestinal
- > **Monitoramento sérico:** ferritina; plaquetas; IL-6 (se disponível); ALT ou AST; fibrinogênio, proteína C reativa e procalcitonina

POSOLOGIA PARA ADULTOS³

- > **Dose ideal não estabelecida**
8mg/kg, IV, dose única (dose máxima: 800mg)
- > Caso o médico opte pelo uso de tocilizumabe, a orientação é administrar junto com a dexametasona e não como terapia única
- > **Diluição:** 100mL de cloreto de sódio 0,9%. Misturar a solução suavemente, para evitar a formação de espuma
- > **Tempo de infusão:** 60 minutos

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS⁶

- < 30kg: 12mg/kg, IV, dose única, às vezes repetida após 8 horas
- ≥ 30kg: 8mg/kg, IV, dose única (máx. 800mg)
- > **Diluição:** 50mL de cloreto de sódio 0,9%. Misturar a solução suavemente, para evitar a formação de espuma
- > **Tempo de infusão:** 60 minutos
- > **Estabilidade:** 8 horas, em temperatura inferior a 30°C

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: C (Classificação Australiana). O risco fetal não pode ser descartado (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados
- > Não é recomendado o uso em pacientes com contagem absoluta de neutrófilos abaixo de 2000/mm, plaquetas abaixo de 100.000/mm ou ALT ou AST acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade
- > Uso não recomendado em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática ativa

CONTRAINDICAÇÕES



- > Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula
- > Infecções agudas e graves
- > Evitar medicamentos antirreumáticos modificadores de doenças biológicas

continua na próxima página >>



VITAMINA C – ÁCIDO ASCÓRBICO

APRESENTAÇÕES

- > Ácido ascórbico 100mg/mL – solução injetável
- > Ácido ascórbico 200mg/mL – solução oral
- > Ácido ascórbico 500mg – comprimidos revestidos e/ou efervescentes

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** podem incluir dor e inchaço no local da infusão, anemia hemolítica e nefropatia
- > Não usar em pacientes com cálculo nos rins, com presença de oxalatos ou ácido oxálico na urina
- > Em pessoas com diabetes, pode interferir nos testes de avaliação da glicose na urina, sem alterar a glicose no sangue. Interromper por 7 dias

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para deficiência de ácido ascórbico:**
200mg, IV, infusão a 33mg/min, 24h/24h (dose máxima 200mg)
- > **Duração:** 7 dias
Pode interromper até que os sinais/sintomas sejam resolvidos
- > **D1 e D2:** 1 a 2g, VO, 24h/24h (dose *off label*)
- > **D3 ao D7:** 500mg, VO, 24h/24h (dose *off label*)
- > **Duração:** 7 dias

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para deficiência de ácido ascórbico:**
 - ≥ 11 anos: 200mg, IV, infusão a 33mg/min, 24h/24h (dose máxima de 200mg)
- > **Duração:** 7 dias.
Pode interromper até que os sinais/sintomas desapareçam
- > **1 a 10 anos:** 100mg, IV, infusão a 3,3mg/min, 24h/24h
- > **5 a 11 meses:** 50mg, IV, infusão a 1,3mg/min, 24h/24h
- > **Duração:** 7 dias; retratamento não recomendado

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Os riscos na gestação não podem ser descartados
- > Os riscos durante a amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES



- > Falência ou insuficiência renal grave

continua na próxima página >>



VITAMINA D

APRESENTAÇÕES

- > Vitamina D (colecalfiferol) 1.000, 2.000, 5.000, 7.000, 10.000 e 50.000UI – cápsulas moles
- > Vitamina D (colecalfiferol) 200UI/gota, 400UI/gota; 500UI/gota, 1.000UI/gota – Solução oral

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos (uso excessivo):** náusea, anorexia, perda de peso, constipação, poliúria, polidipsia, hipertensão, fraqueza, dores musculares ou rigidez
- > **Instruir** a relatar sinais/sintomas de hipercalcemia
- > **Instruir** a manter uma ingestão adequada de cálcio com o medicamento
- > **Instruir** a evitar suplementos adicionais de vitamina D

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para deficiência de Vitamina D:**
50.000UI, VO, 1 x semana
OU 6.000UI, VO, 24h/24h
- > **Duração:** por 8 semanas
- > Dose de manutenção:
1.500 a 2.000UI, VO, dose única
- > **Obesidade ou síndromes de má absorção:**
50.000UI, VO, 1 x semana, OU
6.000 a 10.000UI, VO, 24/24h
- > **Duração:**
de 8 a 16 semanas
- > Dose de manutenção:
3.000 a 6.000UI, VO, dose única
- > **Idosos:** 600 a 800UI, VO, 24h/24h, por 8 semanas

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para deficiência de Vitamina D:**
- < 12 meses: 2.000 UI, VO, 24h/24h
- > Dose de manutenção:
400 UI, dose única
- > **Duração:** 6-12 semanas
- ≥ 12 meses: 2.000UI, VO, 24h/24h
- > Dose de manutenção:
600 UI a 1000 UI, dose única
- > **Duração:** 6-12 semanas

SITUAÇÕES ESPECIAIS



- > Categoria de risco na gestação: B (FDA)
- > Os riscos na amamentação são mínimos

CONTRAINDICAÇÕES



- > Sensibilidade anormal aos efeitos tóxicos da vitamina D
- > Hipercalcemia
- > Hipervitaminose D
- > Síndrome da má absorção

continua na próxima página >>



ZINCO

APRESENTAÇÕES

- > Sulfato de zinco 20mg – comprimidos para suspensão
- > Sulfato de zinco heptahidratado – Solução 17,60mg/mL – equivale a 4mg de zinco elementar

ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

- > **Efeitos adversos:** dispepsia, náusea ou vômito
- > A recomendação para administração com ou sem alimentos pode variar entre as formulações de sal de zinco. Preferir ingerir nos intervalos das refeições

POSOLOGIA PARA ADULTOS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para deficiência de zinco:** 25 a 50mg de zinco elementar, VO, 24h/24h
- > **Duração:** conforme indicação médica

POSOLOGIA PARA CRIANÇAS¹

Posologia não estabelecida para o tratamento da Covid-19

- > **Dose estabelecida para deficiência de zinco:** 0,5 a 1mg de zinco elementar, VO, 24h/24, 12h/12h ou 8h/8h
- > **Duração:** conforme indicação médica

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- > Categoria de risco na gestação: C (FDA)
- > Os riscos na amamentação não podem ser descartados

CONTRAINDICAÇÕES

- > Homozigose para hemocromatose

continua na próxima página >>



PLASMA CONVALESCENTE

AJUSTE DA TAXA DE INFUSÃO

- > Indivíduo saudável – 2 a 3mL/kg/hora (ou seja, aproximadamente uma unidade em 1,5 hora)
- > Indivíduo com sobrecarga de volume ou insuficiência cardíaca – 1mL/kg/hora (ou seja, aproximadamente uma unidade em aproximadamente quatro horas)
- > Indivíduo em troca de plasma – 60mL/minuto; pode ser aumentado para 100mL/minuto, se a situação o justificar e essa taxa for tolerada pelas veias do paciente. A taxa pode ser alta porque o fluido é removido simultaneamente durante a infusão

POSOLOGIA PARA ADULTOS ³	EMBASAMENTO DO CÁLCULO DE DOSE	SITUAÇÕES ESPECIAIS 
<ul style="list-style-type: none">> 1 ou mais transfusões baseadas na resposta do paciente	<ul style="list-style-type: none">> A hemostasia pode ser alcançada quando a atividade dos fatores de coagulação é de pelo menos 25% a 30% do normal, na ausência de um inibidor como a heparina e quando o nível de fibrinogênio é de pelo menos 75 a 100mg/dL. Assim, cerca de um terço a um quarto do volume plasmático de um indivíduo deve ser infundido> O volume plasmático em adultos é de aproximadamente 40mL/kg (por exemplo, 2400mL, 2800mL, 3200mL, para um indivíduo de 60, 70 ou 80kg, respectivamente)> As unidades padrão de plasma (plasma congelado fresco, plasma congelado dentro de 24 horas após a flebotomia, plasma descongelado) têm um volume de aproximadamente 200 a 250mL	<ul style="list-style-type: none">> O uso do plasma convalescente não foi estudado em pacientes gestantes ou que estão amamentando (UNIVERSITY OF WASHINGTON, 2020)

Fonte:

¹ Truven Health Analytics (2021), Drugdex System (2021) e Wolters Kluwer (2021).

² BMJ Best Practice (2021).

³ National Institutes of Health (2020a).

⁴ Brasil (2020a).

⁵ The Medical Letter on Drugs and Therapeutics (2020).

⁶ Kamps e Hoffmann (2021).

⁷ Michigan Medicine (2020).



9

FARMACOVIGILÂNCIA NA COVID-19



A farmacovigilância é definida pela OMS como “a ciência e as atividades referentes à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Em tempos de pandemia, torna-se imprescindível intensificar o monitoramento da segurança dos medicamentos utilizados no tratamento das infecções por coronavírus, devido às diferentes terapias que incluem o uso de novos medicamentos, como remdesivir, e de medicamentos ‘reaproveitados’, como hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir, e também de várias vacinas de diferentes tipos, ora em desenvolvimento (CHANDLER *et al.*, 2020).

As notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) e vacinas podem ser realizadas por todos os profissionais da saúde, cidadãos, serviços de saúde e produtores de medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), através do Sistema VigiMed – Sistema Eletrônico para Notificação de Suspeitas de Eventos Adversos do Uppsala Monitoring Centre (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020C), acessado pelo link <<https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter? OrganizationID=BR>>. O Sistema VigiMed foi implantado no final de 2018 e se encontra em final de implementação nas vigilâncias sanitárias regionais e nos serviços de saúde, com previsão de conclusão até o final de 2020 nas indústrias farmacêuticas (BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICA, 2019).

A análise e o processamento das notificações de suspeitas de RAM e vacinas para a identificação de sinais são realizados diariamente pela Gerência de Farmacovigilância. Quando um sinal é identificado, uma rede nacional e internacional de investigação é acionada. Caso haja evidências suficientes para a confirmação do sinal, algumas medidas podem ser adotadas, dependendo do caso, com a publicação de alerta e/ou carta aos profissionais da saúde; alteração de bula; adoção de medidas cautelares ou até suspensão da comercialização do produto (BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICA, 2019).



REFERÊNCIAS

A

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (Brasil). Resolução Normativa- RN n.º 424, de 26 de julho de 2017. Dispõe sobre critérios para a realização de junta médica ou odontológica formada para dirimir divergência técnico-assistencial sobre procedimento ou evento em saúde a ser coberto pelas operadoras de planos de assistência à saúde. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, n. 121, p. 36, 27 jun. 2017. Disponível em: <<https://bit.ly/32kCq7s>>. Acesso em: 22 ago. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Bulário Eletrônico*. Brasília, 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 02 out. 2020.

_____. *Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos*. 2005. Disponível em: <<https://bit.ly/2Eqs5VD>>. Acesso em: 23 ago. 2020.

ALEXANDER, B. *et al.* Covid-19 Antiviral and Pharmacotherapy Information. *Nebraska Medicine*, Omaha, 29 abr. 2020. Disponível em: <<https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/covid-19/antiviral-and-pharmacotherapy-information.pdf>>. Acesso em: 9 maio 2020

ALPERN, J. D.; GERTNER, E. Off-Label Therapies for Covid-19 – Are We All In This Together? *Clinical pharmacology and therapeutics*, St. Louis, v. 108, n. 2, p. 182-184, 2020. DOI 10.1002/cpt.1862.

ANICETO, D. L. F. P. *Anvisa e o uso off label de medicamentos: as relações entre evidência e regulação*. 2019. Dissertação (Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019. 70 p.

ARDS DEFINITION TASK FORCE *et al.* Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, Chicago, v. 307, n. 23, p. 2526-2533, 2012. DOI 10.1001/jama.2012.5669.



B

BARBOSA, C.; MATOS, M. F. Prescrição off label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. *Cad. Ibero Am. Direito Sanit.*, Brasília, v. 5, n. 3, p. 157-179, jul./set. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.17566/ciads.v5j3.329>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

BECK, B. R. *et al.* Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Computational and structural biotechnology journal*, Amsterdam, v. 18, p. 784-790, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.025>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

BHIMRAJ, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with Covid-19. *Infectious Diseases Society of America*, Arlington, 11 abr. 2020. Disponível em: <<https://bit.ly/3fibsng>>. Acesso em: 8 jul. 2020.

BIALEK, S. *et al.* Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*, Atlanta, v. 69, n. 14, p. 422-426, 2020. DOI 10.15585/mmwr.mm6914e4.

BMJ BEST PRACTICE. *Coronavirus disease 2019 (Covid-19): straight to the point of care*. London: BMJ, 2021. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/pdf/3000201/Coronavirus%20disease%202019%20%28COVID-19%29.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

BOLETIM FARMACOTERAPÊUTICA. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, v. 23, n. 3, jul./set. 2019. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=boletimfarmacoterapeutica&page=article&op=view&path%5B%5D=2627&path%5B%5D=1671>>. Acesso em: 8 out. 2020.

BOUAZIZ, J. D. *et al.* Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, Oxford, v. 34, n. 9, p. e451-e452, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jdv.16544>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, p. 13049, 17 dez. 1973. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/15991.htm>. Acesso em: 20 nov. 2020.



_____. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 12 set. 1990.

_____. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 11 jan. 2002. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/L10406.htm>. Acesso em: 20 nov. 2020.

_____. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. *Diário Oficial da União*: Brasília, DF, 11 ago. 2014a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L13021.htm>. Acesso em: 20 nov. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*: Seção 1, Brasília, DF, p. 59, 13 jun. 2013.

_____. Ministério da Saúde. *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. Brasília, 2020a. Disponível em: <<http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/COVID-11ago2020-17h16.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. *Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde*: versão 7. Brasília, 2020b. 37 p. Disponível em: <<https://bit.ly/2ZQ8OhZ>>. Acesso em: 22 jul. 2020

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Uso off label: erro ou necessidade?. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 395-397, Apr. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000200026&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 23 dez. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Nota informativa nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS*. Brasília, 2020c.



_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde*. Brasília, 2014b. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>. Acesso em: 1 set. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. *Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19*. Brasília, 2020d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim epidemiológico n. 5*. Brasília, 14 mar. 2020e. Disponível em: <http://maismedicos.gov.br/images/PDF/2020_03_13_Boletim-Epidemiologico-05.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2020.

BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL. Brigham Health. *Therapeutics and Clinical Trials*. Boston, 2020. Disponível em: <<https://covidprotocols.org/protocols/04-therapeutics-and-clinical-trials/>>. Acesso em: 9 maio 2020.

BRITT, R. R. *From Infection to Recovery: How Long It Lasts*. 2020. Disponível em: <<https://elemental.medium.com/from-infection-to-recovery-how-long-it-lasts-199e266fd018>>. Acesso em: 2 out. 2020.

C

CAI, Q. *et al.* Experimental treatment with favipiravir for Covid-19: an open-label control study. *Engineering*, Beijing, v. 6, n. 10, p. 1192-1198, Oct. 2020a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, Amsterdam, v. 178, p. 104787, Jun. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CAMPESATTO, E. *et al.* *Fórum: Antiparasitários, ivermectina e nitazoxanida, e a Covid-19: análise de evidências científicas disponíveis. Análise de especialistas farmacêuticos sobre as evidências disponíveis e os impactos, durante o Fórum do Grupo de Educadores em Farmácia Clínica*. [Brasília]: Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica, 2020. Disponível em: <<https://bit.ly/3grZLK1>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



CAO, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 382, p. 1787-1799, May 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001282>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CARNEIRO, A. V.; COSTA, J. Off-label prescription: practice and problems. *Revista portuguesa de cardiologia : órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia*, Lisboa, v. 32, n. 9, p. 681-686, Sep. 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Considerations for Pharmacies during the Covid-19 Pandemic* | CDC. 2020a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pharmacies.html>>. Acesso em: 19 maio 2020.

_____. *Groups at Higher Risk for Severe Illness*. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). 2020b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html#people-aged-65%20years-and-older>>. Acesso em: 15 maio 2020.

_____. *Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (Covid-19)*. 2020c. Disponível em: <<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>>. Acesso em: 28 ago. 2020.

CHAN, K. W.; WONG, V. T.; TANG, S. C. W. Covid-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese–Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *The American journal of Chinese medicine*, Singapore, v. 48, n. 3, p. 737-762, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1142/s0192415x20500378>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CHANDLER, R. E. *et al.* The Role of Pharmacovigilance and ISO P During the Global COVID 19 Pandemic. *Drug safety*, Auckland, v. 43, n. 6, p. 511–512, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40264-020-00941-4>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CHEN, Z. M. *et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*, Cham, v. 16, n. 3, p. 240-246, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CHOUHARY, R.; SHARMA, A. K. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting Covid-19: trends, scope and relevance. *New microbes and new infections*, London, v. 35, p. 100684, Apr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (Brasil). *Código de Ética da Profissão Farmacêutica*. Resolução nº 596, de 21 de fevereiro de 2014. Brasília, 2014. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/userfiles/file/C%C3%B3digo%20de%20Etica%2003fev2014.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

_____. *Síntese da evidência sobre o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados até 20/11/2020*. 2020. Disponível em: <<http://covid19.cff.org.br/tabela-1-caracteristicas-dos-estudos-incluidos-por-medicamentos-e-nivel-de-evidencia-cientifica-segundo-os-criterios-da-oxford-centre-for-evidence-based-medicine/>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). *Código de Ética Médica*: Resolução nº 2.217, de 01 de novembro de 2018. *Diário Oficial da União*: Seção 1, Brasília, DF, p. 179, 01 dez. 2018. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2217>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

_____. *Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer nº 4/2020*. Considerar o uso da cloroquina e hidroxicloroquina, em condições excepcionais, para o tratamento da Covid-19. Brasília, abr. 2020. Disponível em: <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

_____. *Recomendação CFM nº 1/2016*. Dispõe sobre o processo de obtenção de consentimento livre e esclarecido na assistência médica. Brasília, 21 jan. 2016. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/Recomendacoes/1_2016.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CUI, X. *et al.* A systematic review and meta-analysis of children with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Journal of medical virology*, New York, Aug. 2020. DOI 10.1002/jmv.26398.

D

DAVIS, A. L. *et al.* American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical care medicine*, Philadelphia, v. 45, n. 6, p. 1061-1093, 2017.

DESAI, A.; GYAWALI, B. Endpoints used in phase III randomized controlled trials of treatment options for Covid-19. *EClinicalMedicine*, London, v. 23, p. 100403, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100403>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. *Norma n° 015/2013*. Lisboa, out. 2013. Disponível em: <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0152013-de-03102013-pdf.aspx>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE. *Norma n° 014/2015*. Lisboa, ago. 2015. Disponível em: <https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros-anexos/noc_meds-alerta-maximopdf-pdf.aspx>. Acesso em: 3 mar. 2021.

DRUGDEX SYSTEM®. Data base. In: TRUVEN HEALTH ANALITYCS. *Micromedex®*. Data base. New York: IBM, 2019a. Disponível em: <<https://micromedex.com/>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

DRUML, C. Covid-19 and ethical preparedness?. *Wien Klin Wochenschr*, Wien, v. 132, p. 400-402, 2020. DOI 10.1007/s00508-020-01709-7.

E

ECO DIAGNÓSTICA. *Covid-19 Ag ECO Teste*. 2020. Disponível em: <<http://ecodiagnostica.com.br/wp-content/uploads/2020/04/flyer-covid-Ag.pdf>>. Acesso em: 2 out. 2020.

EL HACHEM, M. *et al*. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with Covid-19 infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, Oxford, v. 34, n. 11, p. 2620-2629, Nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jdv.16682>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

EPSTEIN, J.; BURNOUF, T. Points to consider in the preparation and transfusion of Covid-19 convalescent plasma. *Vox sanguinis*, Oxford, v. 115, n. 6, p. 485-487, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/vox.12939>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

G

GILEAD. *Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. 2020. Disponível em: <<https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus>>. Acesso em: 2 fev. 2020.



GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*, Baltimore, v. 6, n. 1, p. 2-8, 2005. DOI 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.

GÖTZINGER, F. *et al.* Covid-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child Adolescent Health*, Cambridge, v. 4, n. 9, p. 653-661, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2)>. Acesso em: 20 nov. 2020.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet*, London, v. 359, n. 9300, p. 57-61, 2002. DOI 10.1016/S0140-6736(02)07283-5.

GUAN, W. J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 382, p. 1708-1720, 2020. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.

GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, London, v. 7, n. 1, p. 11, Mar. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

H

HAMILTON, K. W. *et al.* *Penn Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection*. 2020. Disponível em: <<http://www.uphs.upenn.edu/antibiotics/COVID19.html>>. Acesso em: 8 maio 2020.

HOLSHUE, M. L. *et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States *The New England journal of medicine*, Boston, v. 382, p. 929-936, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001191>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, London, v. 395, n. 102230, p. 497-506, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)>. Acesso em: 20 nov. 2020.



J

JEAN, S. S.; LEE, P. I.; HSUEH, P. R. Treatment options for Covid-19: the reality and challenges: The reality and challenges. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, Taipei, v. 53, n. 3, p. 436-443, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

K

KALIL, A. C. Treating Covid-19 – Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 19, p. 1897-1898, 2020. DOI 10.1001/jama.2020.4742.

KAMPS, B. S.; HOFFMANN, C. *Covid reference*. Eng 2021.6. [S.l.]: Steinhäuser Verlag, 2021. Disponível em: <<https://covidreference.com>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

KIM, ARTHUR Y; GANDHI, RAJESH T. *Coronavirus disease 2019 (COVID-10): Management in hospitalized adults*. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults#>>. Acesso em: 7 maio 2020.

KLASCO, R. K. (ed.). *USP DI Drug Information for Health Care Professional [Database on the Internet]*. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX, 1974-2006. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 5 abr. 2020.

KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. *WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments*. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments#>>. Acesso em: 26 abr. 2020.

L

LASSANDRO, G. *et al.* Children in Coronaviruses' Wonderland: What Clinicians Need to Know. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, Roma, v. 12, n. 1, p. e2020042, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.042>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



LEUNG, C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with Covid-19: A review of clinical data in China. *Mechanisms of ageing and development*, Limerick, v. 188, p. 111255, 2020. DOI 10.1016/j.mad.2020.111255.

LICCIARDI, F. *et al.* Covid-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatric Rheumatology online journal*, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 35, Apr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

LOZANO, M. *et al.* Pathogen inactivation or pathogen reduction: proposal for standardization of nomenclature. *Transfusion*, Arlington, v. 55, n. 3, p. 690, Mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/trf.12996>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

LU, X. *et al.* Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with Covid-19. *Critical Care*, London, v. 24, p. 241, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02964-w>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

M

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL. *Covid-19 Treatment Guidance*. Versão 2.01. 2020. Disponível em: <<https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

MASSON, A. *et al.* Chilblains is a common cutaneous finding during the Covid-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *Journal of the American Academy of Dermatology*, St. Louis, v. 83, n. 2, p. 667-670, Aug. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.161>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

MCINTOSH, K. *Coronavirus disease 2019 (Covid-19)*: Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention?sectionName=DIAGNOSIS&topicRef=127429&anchor=H2740812700&source=see_link#H2740812700>. Acesso em: 8 maio 2020.

MCKEE, D. L. *et al.* Candidate drugs against SARS-CoV-2 and Covid-19. *Pharmacological research*, Amsterdam, v. 157, p. 104859, Jul. 2020. DOI 10.1016/j.phrs.2020.104859.



MICHIGAN MEDICINE. *Guidance for Treatment of Covid-19 in Adults and Children*. Michigan: University of Michigan, 2020. Disponível em: <http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2020.

MOUNT SINAI. *Mount Sinai Health System Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection (Covid-19)*. Nova York, 2020.

N

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *Covid-19 Treatment Guidelines*. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines. 2020a. Disponível em: <<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>>. Acesso em: maio 2020.

_____. *Treatments for Covid-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial (CATCO)*. 2020b. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330690?term=solidarity+covid-19&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

NHS ENGLAND; NHS IMPROVEMENT CORONAVIRUS. *Clinical management of persons admitted to hospital with suspected Covid-19 infection*. 2020. Disponível em: <<https://bit.ly/3g3EyWU>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

NOBRE, P. F. S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 847-854, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300030>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

O

OLIVEIRA, L. C. O.; COZAC, A. P. C. N. C. Reações transfusionais: diagnóstico e tratamento. *Medicina*, Ribeirão Preto, v. 36, n. 2/4, p. 431-438, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p431-438>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL. Centro de Informação do Medicamento. Medicamentos Frequentemente Sujeitos a prescrição off-label. *Boletim*, Lisboa, p. 1-4, jan./mar. 2020.



ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Folha informativa – Covid-19 (doença causada pelo novo coronavírus)*. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875>. Acesso em: 7 maio 2020.

ORTIZ-MARTÍNEZ, Y. Tocilizumab: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against Covid-19. *Travel medicine and infectious disease*, Amsterdam, v. 37, p. 101678, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101678>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

P

PANUPATTANAPONG, S.; BROOKS, E. B. New spectrum of Covid-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleveland Clinic journal of medicine*, Cleveland, 31 Dec. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.cccc39>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

POTERUCHA, T. J.; LIBBY, P.; GOLDBABER, S. Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects?. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 117, n. 3, p. 437-444, 2017. DOI 10.1160/TH16-o8-o620.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. *Covid-19: investigation and initial clinical management of possible cases*. 2020a. Disponível em: <<https://bit.ly/3fTgo2E>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

_____. *Management of a suspected case of Covid-19*. 2020b. Disponível em: <<https://bit.ly/2OOoPfi>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

Q

QIU, H. *et al.* Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 6, p. 689-696, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)>. Acesso em: 20 nov. 2020.



R

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *The New England journal of medicine*, Boston, Jul. 2020. DOI 10.1056/NEJMoa2021436.

RHODES, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*, New York, v. 43, n. 3, p. 304-377, Mar. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

RIBEIRO, H. *et al.* Does Vitamin D play a role in the management of Covid-19 in Brazil?. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 54, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2020054002545>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

RINK, L.; HAASE, H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends in immunology*, Oxford, v. 28, n. 1, p. 1-4, 2007. DOI 10.1016/j.it.2006.11.005.

RIPHAGEN, S. *et al.* Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *The Lancet*, London, v. 395, n. 10237, p. 1607-1608, 2020. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

RIVIELLO, E. D. *et al.* Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *American journal of respiratory and critical care medicine*, New York, v. 193, n. 1, p. 52-59, Jan. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0584OC>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

ROME, B. N.; AVORN, J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *The New England journal of medicine*, Boston, v. 382, n. 24, p. 2282-2284, Jun. 2020. DOI 10.1056/NEJMp2009457.

ROSSIGNOL, J. F. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral research*, Amsterdam, v. 110, p. 94-103, Oct. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

RUSSELL, F. M. *et al.* Impact of the change in WHO's severe pneumonia case definition on hospitalized pneumonia epidemiology: case studies from six countries. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 97, p. 386-393, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.18.223271>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



S

SHOJAEI, A.; SALARI, P. Covid-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *DARU journal of pharmaceutical sciences*, Tehran, v. 28, n. 2, p. 789-793, Dec. 2020. DOI 10.1007/s40199-020-00351-y.

SIDDIQI, K. H.; MEHRA, M. R. Covid-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, St. Louis, v. 39, n. 5, p. 405-407, 2020. DOI 10.1016/j.healun.2020.03.012.

SILVERGLEID, A. J. Clinical use of plasma componentes. *UpToDate*, [S.l.], 5 maio 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-plasma-components?sectionName=Convalescent%20plasma&topicRef=127429&anchor=H2769425999&source=see_link#H2769425999>. Acesso em: 12 maio 2020.

SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. DOI 10.1001/jama.2016.0287.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS. *Testes para a Covid-19: perguntas e respostas*. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.sbac.org.br/blog/2020/04/20/testes-para-covid-19-perguntas-e-respostas/>>. Acesso em: 2 out. 2020.

SOLÉ, G. *et al.* Guidance for the care of neuromuscular patients during the Covid-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Revue neurologique*, Paris, v. 176, n. 6, p. 507-515, 2020. DOI 10.1016/j.neurol.2020.04.004.

SWINNEY, D. C.; XIA, S. The discovery of medicines for rare diseases. *Future medicinal chemistry*, London, v. 6, n. 9, p. 987-1002, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4155/fmc.14.65>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

T

TE VELTHUIS, A. J. *et al.* Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, San Francisco, v. 6, n. 11, p. e1001176, Nov. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



THACHIL, J. *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, May 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jth.14810>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

THE CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)*. 2009. Disponível em: <<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>>. Acesso em: 1 set. 2020.

_____. *Oxford Covid-19 Evidence Service*. 2020. Disponível em <<https://www.cebm.net/oxford-covid-19-evidence-service/>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

THE MEDICAL LETTER ON DRUGS AND THERAPEUTICS. *Treatments considered for Covid-19*. New Rochelle: The Medical Letter, 2020. Disponível em: <https://secure.medicalletter.org/downloads/1595e_table.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2020.

TRUVEN HEALTH ANALYTICS. *Micromedex*®. Data base. New York: IBM, 2021. Disponível em: <<https://micromedex.com/>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

TU, Y. F. *et al.* A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *International journal of molecular sciences*, Basel, v. 21, n. 7, p. 2657-2676, Apr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21072657>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

U

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Faculdade de Medicina. *RT-PCR ou sorológico?. Entenda as diferenças entre os testes para a covid-19*. 2020. Disponível em: <<https://www.medicina.ufmg.br/rt-pcr-ou-sorologico-entenda-as-diferencas-entre-os-testes-para-a-covid-19/>>. Acesso em: 2 out. 2020.

UNIVERSITY OF WASHINGTON. *Covid-19 Treatments*. Infectious Diseases Education and Assessment (IDEA). 2020. Disponível em: <<https://bit.ly/2O3xRrg>>. Acesso em: 8 jul. 2020.



V

VERDONI, L. *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*, London, v. 185, n. 10239, p. 1771-1778, 2020. DOI 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

W

WAGSTAFF, K. M. *et al.* Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *The Biochemical journal*, London, v. 443, n. 3, p. 851-856, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1042/BJ20120150>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

WANG, B. *et al.* Does comorbidity increase the risk of patients with Covid-19: evidence from meta-analysis. *Aging*, Albany, v. 12, n. 7, p. 6049-6057, Apr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18632/aging.103000>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, Basingstoke, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

WEISS, S. L. *et al.* Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*, Baltimore, v. 21, n. 2, p. e52-e106, 2020. DOI 10.1097/PCC.0000000000002198.

WOLTERS KLUWER. *UpToDate*®. Data base. [S.l.], 2021. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Clinical management of Covid-19: Interim guidance*. 2020a. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>>. Acesso em: 24 ago. 2020.

_____. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when Covid-19 disease is suspected: interim guidance*, 13 March 2020. 2020b. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



_____. *Considerations for quarantine of contacts of Covid-19 cases*. 2020c. Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-(covid-19))>. Acesso em: 23 jul. 2020.

_____. *Considerations in the investigation of cases and clusters of Covid-19*. 2020d. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/considerations-in-the-investigation-of-cases-and-clusters-of-covid-19>>. Acesso em: 23 jul. 2020.

_____. *Global Covid-19: clinical platform: novel coronavirus (Covid-19): rapid version*. 2020e. Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/global-covid-19-clinical-platform-novel-coronavirus-\(-covid-19\)-rapid-version](https://www.who.int/publications-detail/global-covid-19-clinical-platform-novel-coronavirus-(-covid-19)-rapid-version)>. Acesso em: 23 jul. 2020.

_____. *IMAI district clinician manual: hospital care adolescents and adults. Guidelines for the management of illnesses with limited-resources*. Geneva: WHO, 2011. v. 2. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77751/9789241548290_Vol2_eng.pdf?sequence=3>. Acesso em: 24 ago. 2020.

_____. *Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. WHO Policy Perspectives on Medicines*. Geneva: WHO, 2004. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68782/WHO_EDM_2004.8.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 24 ago. 2020.

_____. *Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses*. Geneva: WHO, 2013. 412 p. Disponível em: <https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/>. Acesso em: 20 nov. 2020.

X

XU, X. *et al.* Effective Treatment of Severe Covid-19 Patients with Tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 117, n.20, p. 10970-10975, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

XUE, J. *et al.* Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*, San Francisco, v. 9, n. 10, p. e109180, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109180>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



Y

YAVUZ, S. Ş.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of Covid-19. *Turkish journal of medical sciences*, Ankara, v. 50, p. 611-619, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3906/sag-2004-145>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

Z

ZHANG, F. *et al.* Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young Covid-19 patients. *Journal of medical virology*, New York, v. 92, n. 11, p. 2536-2542, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jmv.26039>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

ZHANG, X. *et al.* First case of Covid-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood advances*, Washington, v. 4, n. 7, p. 1307-1310, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

ZHENG, Z. *et al.* Risk factors of critical & mortal Covid-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*, London, v. 81, n. 2, p. e16-e25, 2020. DOI 10.1016/j.jinf.2020.04.021.

ZHONG, H. *et al.* Efficacy and safety of current therapeutic options for Covid-19 – lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*, Amsterdam, v. 157, p. 104872, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104872>>. Acesso em: 20 nov. 2020.



APOIO



REALIZAÇÃO

