

**Guia farmacoterapêutico  
para o tratamento específico  
da Covid-19 em pacientes  
graves**

2020

**CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA**

**Presidente**

Walter da Silva Jorge João

**Vice-Presidente**

Lenira da Silva Costa

**Secretário-Geral**

Erlandson Uchôa Lacerda

**Tesoureiro**

João Samuel de Morais Meira

## CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto  
(2018/2021)

Mônica Meira Leite Rodrigues  
(2020/2023)

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

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

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

Egberto Feitosa Filho  
(2020/2023)

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

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

Ernestina Rocha de Sousa e Silva  
(2019/2022)

Luís Marcelo Vieira Rosa  
(2018/2021)

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

Márcia Regina Cardeal Gutierrez Saldanha  
(2018/2021)

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

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

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

José de Arimatea Rocha Filho  
(2020/2023)

Ítalo Sávio Mendes Rodrigues  
(2020/2023)

Luiz Gustavo de Freitas Pires  
(2019/2022)

Maely Peçanha Fávero Retto  
(2020/2023)

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

Jardel Teixeira de Moura  
(2020/2023)

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

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

Hortência Salett Muller Tierling  
(2020/2023)

Maria de Fátima Cardoso Aragão  
(2019/2022)

Antonio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior  
(2020/2023)

Marttha de Aguiar Franco Ramos  
(2019/2022)

## Guia farmacoterapêutico para o tratamento específico da Covid-19 em pacientes graves

A doença do coronavírus de 2019 (Covid-19) é uma doença que iniciou seu contágio 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 fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença Covid-19 e em março como uma pandemia (OPAS, 2020). A compreensão da Covid-19 está evoluindo. Neste momento, há muitas terapias experimentais em estudo e aplicação nos sistemas de saúde. A estratégia de desenvolvimento de novos medicamentos mais usada até o momento tem sido repropriação de medicamentos anteriormente utilizados em várias doenças raras (Swinney; Xia, 2014).

Este documento objetiva a orientação de farmacêuticos e demais profissionais da saúde sobre tratamento específico para a Covid-19 empregado em pacientes hospitalizados e críticos, com o intuito de otimizar a farmacoterapia e os resultados dos tratamentos.

### 1) Características genéticas do SARS-CoV-2, história natural e síndromes clínicas da Covid-19

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família *Coronaviridae*. A família 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 seis a 10 genes. A ordem de seus genes geralmente é altamente conservada, sendo o primeiro relacionado à replicação e transcrição e o restante estrutural.

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), envelope (E) e membrana (M) que constituem o revestimento viral e a proteína nucleocapsídeo (N), que empacota o genoma viral, são traduzidos 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 várias variantes da ECAII foram identificadas, a correlação entre a doença, a suscetibilidade e o polimorfismo de sequência foram hipotetizados.

No entanto, em estudos anteriores em 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 características 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 subseqüentemente direciona seu substrato angiotensina I para sua enzima relacionada, a ECA. O aumento da atividade da ECA resulta conseqüentemente 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; Chien; Yarmishyn; Lin; Luo; Lin; Lai; Yang; Chou; Yang, 2020).

Apesar de ainda estar sob investigação, a história natural da Covid-19 e seu espectro de manifestação já estão descritos em vários guidelines (Kim; Gandhi, 2020). Parece haver um período de cerca de cinco dias assintomático (amplitude de dois a 14 dias). A partir deste momento inicial, a doença pode evoluir para manifestações leves em com cerca de 14 dias de duração, como mostra a figura 1.

A Covid-19 possui um amplo espectro de manifestações e é classificada conforme a gravidade da doença em leve, moderada ou grave (NIH, 2020):

Doença leve - é caracterizada por febre, mal-estar, tosse, sintomas respiratórios superiores e / ou características menos comuns da Covid-19, na ausência de dispneia. A maioria desses pacientes não precisa de hospitalização;

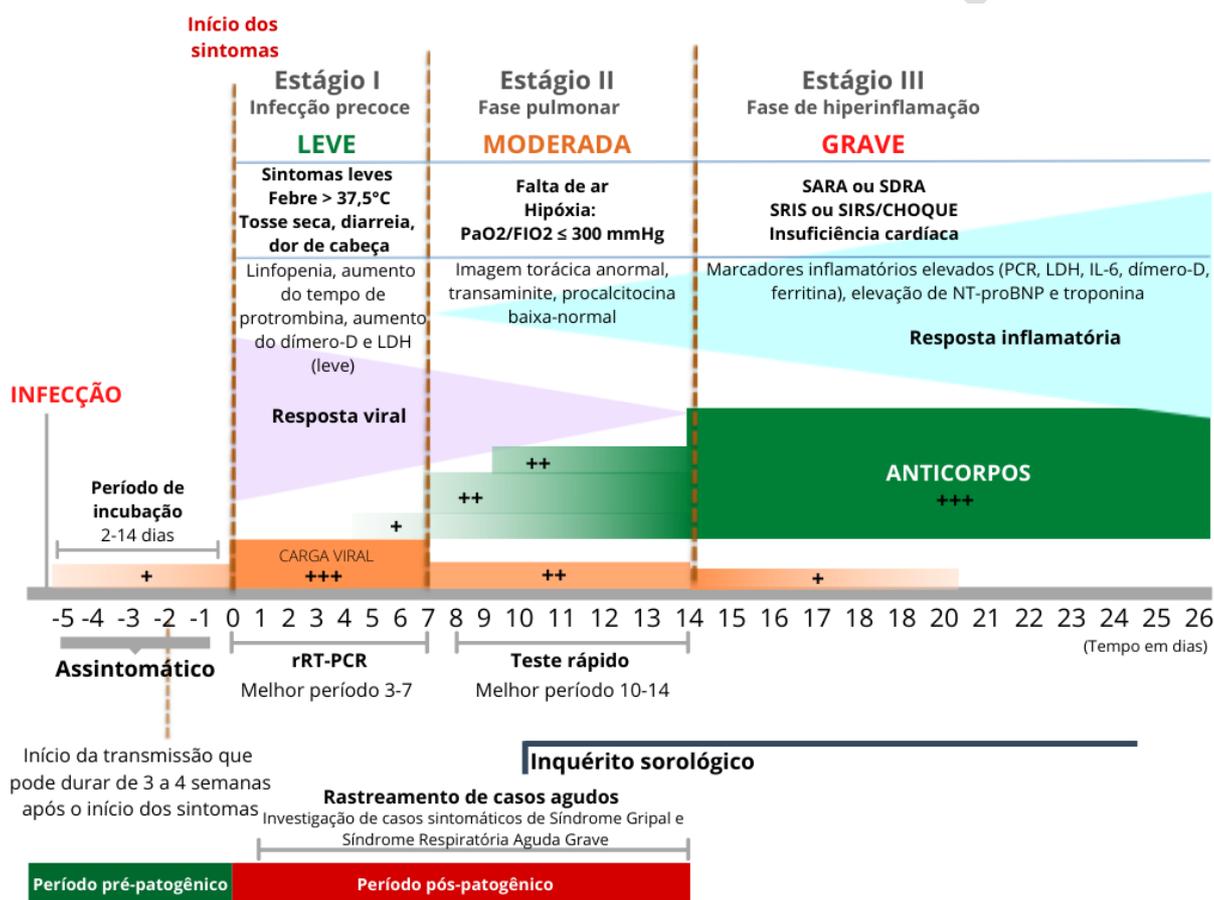
Doença moderada - é caracterizada por febre, mal-estar, tosse, sintomas respiratórios superiores, com presença de dispneia, esses pacientes podem ter infiltrados na imagem do tórax e ainda serem considerados com doença moderada e geralmente necessitam de hospitalização;

Doença grave - presença dos sintomas acima, além da presença de qualquer um dos seguintes:

- ✓ Hipóxia (saturação de oxigênio  $\leq 94\%$  no ar ambiente ou  $PaO_2 / FiO_2 < 300$  mmHg);
- ✓ Taquipneia (frequência respiratória  $> 30$  respirações por minuto) ou dificuldade respiratória;

Mais de 50% de envolvimento do parênquima pulmonar na imagem do tórax.

**Figura 1:** História natural da Covid-19.



Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)  
Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)

**Fonte:** Autoria própria

Na tabela 1 são apresentadas as principais síndromes clínicas associadas à infecção por 2019-nCoV (WHO, 2020b; NIH, 2020).

**Tabela 1.** Síndromes clínicas associadas à infecção por 2019-nCoV

Síndrome clínica	Características da manifestação
Doença não complicada	<p>Quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores, sem sinais de desidratação, dispneia, sepse ou disfunção de órgãos. Os sinais e 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 tem tosse ou dificuldade para respirar + respiração rápida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2meses: ≥60irpm</li> <li>• 2 a 11 meses: ≥50irpm</li> <li>• 1 a 5 anos: ≥40 irpm</li> </ul>
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"> <li>• frequência respiratória &gt; 30 incursões por minuto;</li> <li>• dispneia; SpO2 &lt; 90% em ar ambiente;</li> <li>• cianose;</li> <li>• disfunção orgânica.</li> </ul> <p>Crianças com tosse ou dificuldade de respirar ainda podem ter como critérios de gravidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uso de musculatura acessória para respiração;</li> <li>• incapacidade ou recusa de se amamentar ou ingerir líquidos; sibilância ou estridor em repouso; vômitos incoercíveis;</li> <li>• alteração do sensorio (irritabilidade ou sonolência);</li> <li>• convulsões.</li> </ul> <p>A frequência respiratória que denota gravidade em infantes dependerá da idade, a saber:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2meses: ≥60irpm</li> <li>• 2 a 11 meses: ≥50irpm</li> <li>• 1 a 5 anos: ≥40 irpm</li> <li>• O diagnóstico é clínico. Imagens torácicas podem excluir complicações.</li> </ul>
Síndrome da Angústia Respiratória Aguda	<p>Início ou agravamento dos sintomas respiratórios ocorrem em até 1 semana do aparecimento da doença. Pode ainda apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alterações radiológicas (opacidades bilaterais, atelectasia lobar/pulmonar ou nódulos);</li> <li>• edema pulmonar não explicado por insuficiência cardíaca ou hiper-hidratação;</li> <li>• relação PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg – leve (entre 200-300 mmHg), moderada (entre 100-200 mmHg) e grave (abaixo de 100 mmHg).</li> </ul>
Sepse	<p>Síndrome da resposta inflamatória sistêmica com disfunção orgânica na presença de infecção presumida ou confirmada. São sinais frequentes de disfunção orgânica:</p>

Síndrome clínica	Características da manifestação	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alteração do nível de consciência</li> <li>- taquipneia e/ou dispneia</li> <li>- taquicardia</li> <li>- extremidades frias</li> <li>- trombocitopenia</li> <li>- elevação do lactato sérico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligúria</li> <li>- baixa saturação de oxigênio,</li> <li>- pulso débil</li> <li>- coagulopatia,</li> <li>- acidose</li> <li>- bilirrubina.</li> </ul>
Choque Séptico	Sepse acompanhada de hipotensão [pressão arterial média (PAM) < 65 mmHg] a despeito de ressuscitação volêmica adequada.	

Fonte: (WHO, 2020b).

A evolução para doença grave da Covid-19 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 tratamento com diálise, doença pulmonar crônica, diabetes, distúrbios da hemoglobina, imunocomprometidos, doença hepática, condições cardíacas graves e obesidade grave (CDC, 2020a; Wang; Li; Lu; Huang, 2020). Na Tabela 2 observa-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 60-69 anos		OR <sup>1</sup> : 0,27, p=0,000	Leung, 2020
Idoso ≥ 65 anos	OR: 6,06, p<0,00001		Zheng <i>et al.</i> , 2020
Idoso 70-79		OR: 2,14, p=0,057	Leung, 2020
Idoso ≥80 anos		OR: 2,62, p< 0,014	Leung, 2020
Diabetes melitus	OR: 2,47, p<0,001	OR: 3,68, p<0000,1	Wang <i>et al.</i> , 2020 Zeng <i>et al.</i> , 2020
Doença cardiovascular	OR: 2,93, p<0,001	OR: 5,18, p<0,00001	Wang <i>et al.</i> , 2020 Zheng <i>et al.</i> , 2020
Doença cerebrovascular	OR: 3,89, p=0,002		Wang <i>et al.</i> , 2020
Doença pulmonar pré-existente		OR: 5,15, p<0,00001	Zheng <i>et al.</i> , 2020
Doença pulmonar obstrutiva crônica	OR: 5,97, p<0,001		Wang <i>et al.</i> , 2020
Doença renal crônica	Sem correlação		Wang <i>et al.</i> , 2020
Hipertensão arterial sistêmica	OR: 2,29, p<0,001	OR: 2,72, p<0,0002	Wang <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)			
Tabagismo	OR: 2,51, p<0,0006		Zheng <i>et al.</i> , 2020

**\*Uso de produtos biológicos (por exemplo, inibidores de TNF, inibidores de interleucina, agentes anti-células B) \*História de transplante ou outra imunossupressão \*HIV, contagem de células CD4 <200 células / mcL \*Uso de produtos biológicos (inibidores de TNF, inibidores de interleucina, agentes anti-células B)**

\*História de transplante ou outra imunossupressão

\*HIV, contagem de células CD4 <200 células / mcL

<sup>1</sup>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 evoluírem para gravidade/morte quando comparados com aqueles que não têm esta condição.

\* As condições imunocomprometentes conferem maior risco de complicações após a infecção por outros patógenos respiratórios; ainda não se sabe se são fatores de risco para Covid-19 grave, mas é necessário cuidado adicional em pessoas com essas condições até que mais informações estejam disponíveis.

## 2) Monitoramento laboratorial recomendado para pacientes com Covid-19 grave

Os monitoramentos laboratorial e por imagem (Tabela 3) são recomendados para pacientes com Covid-19 ou suspeitos hospitalizados e têm como objetivos (Mcintosh, 2020):

1. avaliar as características associadas a 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, e;
4. avaliar a resposta à terapêutica empregada.

**Tabela 3.** Alterações laboratoriais e clínicas associadas a gravidade da Covid-19.

Tipo de exame	Informações úteis
<b>Anormalidades em pacientes com Covid-19</b>	<b>Limite possível</b>
<b>Elevações:</b>	
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)
<b>Diminuição:</b>	
Contagem absoluta de linfócitos	<800/microL (VN para idade ≥21 anos: 1800 a 7700/mcL)
<b>Exames para comorbidades</b>	<b>Recomendação de avaliação</b>
Sorologias <sup>1</sup> Hepatite B Hepatite C	Caso não tenham sido realizadas anteriormente
Sorologias HIV <sup>2</sup>	Caso não tenham sido realizadas anteriormente
Hemograma completo e leucograma	Diariamente
Creatina quinase (CK)	Diariamente
Pro-calcitonina	Diariamente
Proteína C reativa (PCR)	Diariamente

Tipo de exame	Informações úteis
Ferritina	Diariamente
Perfil metabólico completo	Diariamente
Gasometria	Diariamente
D – dímero	A cada dois dias; se elevados ou se em UTI <sup>3</sup> , diariamente
Fibrinogênio	A cada dois dias; se elevados ou se em UTI, diariamente
Tempo de atividade protrombina (TAP)	A cada dois dias; se elevados ou se em UTI, diariamente
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa ou KTTp)	A cada dois dias; se elevados ou se em UTI, diariamente
Lactato desidrogenase sérico	A cada dois dias; se elevados ou se em UTI, diariamente
Troponina	A cada dois a três dias, se elevada
Eletrocardiograma (ECG)	Verificar pelo menos um teste de repetição após o início de qualquer agente prolongador do intervalo QT
Radiografia de tórax (Rx)	Avaliação inicial de complicações e extensão do comprometimento pulmonar

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

**Fonte:** Adaptado de Mcintosh, 2020.

Embora essas características laboratoriais estejam associadas a doenças graves em pacientes com Covid-19, não foi demonstrado claramente que possuem valor prognóstico (Mcintosh, 2020). Os limiares listados acima auxiliam para identificar pacientes que podem estar em risco de doença grave; eles são extrapolados dos dados publicados em corte e individualizados com os valores de referência usados. No entanto, os limiares específicos não estão bem estabelecidos e podem não ser aplicáveis se os laboratórios usarem outros valores de referência (Mcintosh, 2020).

As Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19, do Ministério da Saúde (MS), recomendam a estratificação de risco para nortear a conduta clínica, direcionando o paciente conforme sua situação clínica durante a internação em leito hospitalar ou em Unidade de Terapia Intensiva, assim otimiza a logística hospitalar e está disposta na Tabela 4 (Ministério da Saúde, 2020b).

**Tabela 4.** Critérios de internação em leito hospitalar comum ou em Unidade de Terapia Intensiva de acordo com a gravidade da Covid-19, Brasil.

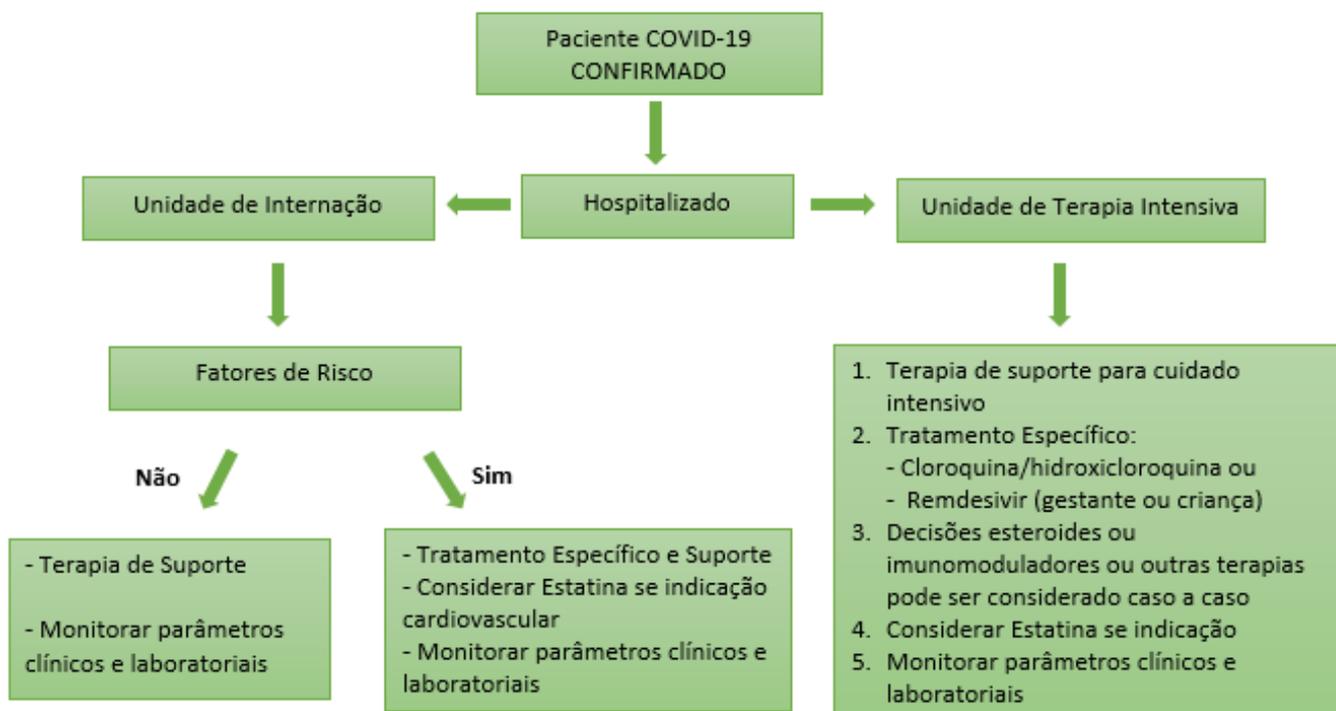
Critérios de internação	
Internação em leito comum	Unidade de Terapia Intensiva
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paciente com acometimento pulmonar extenso no exame de imagem</b></li> <li>• <b>qSOFA<sup>1</sup>= 1</b></li> <li>• <b>Saturação &lt; 92% em ar ambiente</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente com acometimento pulmonar extenso no exame de imagem</li> <li>• qSOFA<sup>2</sup> ≥ 2</li> <li>• qSOFA = 1 e sO<sub>2</sub> ≤ 92%</li> </ul>
Não se aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva</li> <li>• Necessidade de oxigênio suplementar acima de 2L/min para saturação acima de 92%</li> <li>• Frequência respiratória acima de 30 ipm persistente</li> </ul>
Não se aplica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensão arterial (PAM &lt; 65 mmHg ou PAS &lt; 90 mmHg)</li> </ul>
Alteração do nível de consciência (1 ponto)	Rebaixamento do nível de consciência

<sup>1</sup>Critérios avaliados para calcular qSOFA (pontuação de avaliação de falhas sequenciais de órgãos): Frequência respiratória > 22 irpm (1 ponto) e <sup>3</sup>Pressão arterial sistólica (PAS) < 100 mmHg (1 ponto); <sup>2</sup>Pressão arterial média (PAM)   
**Fonte:** Adaptado de Ministério da Saúde, (2020b)

### 3. Decisão clínica para o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados

Considerando-se os achados laboratoriais e clínicos na pandemia Covid-19, vários medicamentos com distintos usos têm sido empregados no manejo de pacientes graves (WHO, 2020; Massachusetts, 2020; Michigan Medicine, 2020; Mount Sinai, 2020; Brigham, 2020; Alexander, 2020; Hamilton, 2020). **Até o momento (junho de 2020) todos os agentes utilizados no tratamento de Covid-19 são experimentais.** O uso desses agentes geralmente é limitado a pacientes hospitalizados que têm ou estão em risco de doença grave. Quando possível, o tratamento deve ser administrado como parte de um ensaio clínico (Kim; Gandhi, 2020). Dessa forma, neste documento será abordado o tratamento específico, ou seja, os medicamentos promissores para o tratamento da Covid-19, com ação antiviral ou imunológica.

O fluxograma geral de manejo para o tratamento da Covid-19, de acordo com a unidade de intenção e fatores de risco, encontra-se na Figura 2. Já na tabela 5 descreve a decisão clínica, extratificada por gravidade, no tratamento da Covid-19 grave.



**Figura 2:** Fluxograma de manejo para o tratamento da Covid-19

Fonte: autoria própria

**Tabela 5.** Decisão clínica, extratificada por gravidade, no tratamento da Covid-19 grave.

Situação clínica	Recomendações	Considerações
Todo paciente hospitalizado	Continuar estatina se estiver prescrita. Se não houver contraindicação e para aqueles que têm uma indicação para estatina, considere iniciar: - Atorvastatina 40-80mg por dia <sup>8</sup> . Se interação considerável, avaliar: - Pravastatina 80 mg 1xdia.  <u>Analgésico não esteroides:</u> primeira linha: paracetamol, a menos que contraindicado.  <u>Anticoagulação profilática:</u> primeira linha: heparina baixa peso molecular na ausência de alguma contra-indicação.	A doença cardiovascular é um fator de maior risco de Covid-19. Além disso, as estatinas podem promover a resposta imune inata antiviral (imunomodulação e cardioproteção). Se <sup>1</sup> CPK > / = 500 U / L, considere não iniciar uma estatina. Evite iniciar estatinas se <sup>2</sup> ALT > 3x acima do limite superior do normal. Na insuficiência renal (depuração da creatinina <30 mL / min), a heparina não fracionada pode ser usada como alternativa.
Pacientes SEM fatores de risco ou critério de doença grave	Cuidados de suporte e monitoramento. Considerar ensaio clínico para remdesivir.	Ver tabela 2 e tabela 3 para fatores de risco e critérios de gravidade.
Pacientes com doença moderada ou grave.	Remdesivir (gestantes e crianças) OU Hidroxicloroquina/Cloroquina	Ver tabela 2 e tabela 3 para fatores de risco e critérios de gravidade. Ver tabelas 7 e 8 para tratamento específico.

Situação clínica	Recomendações	Considerações
Para pacientes com evidência de síndrome de liberação de citocinas.	Tocilizumabe	Verificar o nível sérico de <sup>3</sup> IL-6 antes de dar a primeira dose de tocilizumabe. Ver tabelas 7 e 8 para tratamento específico.

<sup>1</sup>Creatina fosfoquinase (CPK); <sup>2</sup> alanina transaminase (ALT); <sup>3</sup> Interleucina

Apesar de apresentarmos medicamentos utilizados em diferentes objetivos para o tratamento da Covid-19 grave, este guia está focado na terapêutica específica.

## 4. Tratamento específico da Covid-19 grave

No tratamento específico desta condição, orientações provisórias foram publicadas por diversas autoridades nacionais e internacionais como a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020), o Centers for Disease Control and Prevention - (CDC, 2020b), o National Institutes of Health - NIH (NIH, 2020a) e Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2020b). Dentre eles, em relação a esses tratamentos específicos, as terapêuticas mais reconhecidas (Alexander, 2020; Brigham, 2020; Hamilton, 2020; Massachusetts, 2020; Michigan Medicine, 2020; Mount Sinai, 2020) são:

- 1. Antivirais de ação direta:** inibidores de protease (atazanavir, lopinavir-ritonavir e ribavirina), inibidores da RNA polimerase RNA dependente (remdesinir)
- 2. Outros antivirais:** favipiravir e umifenovir;
- 3. Antimaláricos:** aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina);
- 4. Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias:** nitazoxanida;
- 5. Imunoestimulantes:** interferons (interferon beta 1-b);
- 6. Imunossupressores:** inibidores da interleucina (tocilizumabe);
- 7. Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas:** macrolídeos (azitromicina)

### 4.1) Racionalidade de uso da terapia específica da Covid-19 grave

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). Em relação ao emprego de medicamentos, nos tratamentos específicos, a OMS propõe a sua organização na *Anatomic Therapeutic Classification* para facilitar a compreensão geral das potencialidades de uso e relações de estrutura química. Os fármacos empregados para a Covid-19, distintas classes e grupos estruturais ATC e racionalidades de uso estão descritos na tabela 6.

Versão em Consulta Pública

**Tabela 6.** Medicamentos empregados na terapêutica específica da Covid-19, conforme classificação ATC, e suas racionalidades de uso.

Classe e fármacos	Racionalidade de uso ou mecanismo provável de ação	Emprego	Citação
<b>Inibidores da protease:</b> 1- Atazanavir 2- Lopinavir-ritonavir 3- Ribavirina	<ol style="list-style-type: none"> <li>Modelo de previsão mostrou que o atazanavir pode se ligar à proteinase do tipo 3C da 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 Covid-19 pode ser inibido simultaneamente pelo atazanavir</li> <li>Apresentou atividade <i>in vitro</i> contra o SARS-CoV e parece ter alguma atividade contra o MERS-CoV em estudos com animais</li> <li>Apresenta atividade contra outros nCoVs e foi eficaz contra SARS-CoV <i>in vitro</i></li> </ol>	Adultos Crianças Idosos	Beck <i>et al.</i> , 2020; Cao <i>et al.</i> , 2020; Jean; Lee; Hsueh, 2020; Kupferschmidt, 2020; Massachussets, 2020; Michigan, 2020; Ministério da Saúde, 2020b; Mount Sinai, 2020; Qiu <i>et al.</i> , 2020
<b>Inibidores da RNA polimerase RNA dependente:</b> Remdesinir	É um novo análogo de nucleotídeo que possui atividade contra SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> e coronavírus relacionados (incluindo SARS e MERS-CoV), tanto <i>in vitro</i> quanto em estudos com animais	Adultos Crianças Gestantes	Gilead, 2020; Holshue <i>et al.</i> , 2020; Ministério da Saúde, 2020b; Massachussets, 2020; Michigan, 2020; Mount Sinai, 2020; Wang <i>et al.</i> , 2020
<b>Outros antivirais:</b> 1. Favipiravir 2. Umifenovir	<ol style="list-style-type: none"> <li>Resultados preliminares de estudos clínicos mostraram que o favipiravir tem potência promissora no tratamento de pacientes chineses com infecção por SARS-CoV-2</li> <li>Mostrou atividade muito promissora contra o SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>, inibindo o vírus em baixas concentrações</li> </ol>	Adultos Idosos	Ahsan <i>et al.</i> , 2020; Jean; Lee; Hsueh, 2020; Massachussets, 2020; Ministério da Saúde, 2020b
<b>Aminoquinolinas:</b> Cloroquina; Hidroxicloroquina	<ol style="list-style-type: none"> <li><i>In vitro</i> 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 que impedem o processo de fusão entre hospedeiro e membrana viral</li> <li>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 recorrentes em crianças com doença pulmonar intersticial devido à deficiência de surfactante monogênico</li> </ol>	Adultos Crianças Idosos Gestantes	Licciardi <i>et al.</i> , 2020; Ministério da Saúde, 2020b; Massachussets, 2020; Michigan, 2020; Mount Sinai, 2020
<b>Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias:</b> Nitazoxanida	Demonstrou potente atividade <i>in vitro</i> contra SARS-CoV-2 e MERS-CoV	Adultos Crianças	Alexander <i>et al.</i> , 2020; Yavuz; Ünal, 2020
<b>Interferons:</b> Interferon beta 1b	Demonstrou suprimir a replicação viral da SARS <i>in vitro</i>	Adultos	Chan <i>et al.</i> , 2020; Ministério da Saúde, 2020b

# COVID - 19 CORONAVÍRUS



Classe e fármacos	Racionalidade de uso ou mecanismo provável de ação	Emprego	Citação
<b>Inibidores da interleucina:</b> Tocilizumabe	Têm como alvo a via da IL-6. Níveis elevados de IL-6 foram descritos em pacientes com Covid-19 grave	Adultos Crianças Idosos	Massachussets, 2020; Michigan, 2020; Mount Sinai, 2020; Ministério da Saúde, 2020b; Ortiz-Martínez, 2020; Zhang <i>et al.</i> , 2020
<b>Macrolídeos (associação):</b> Azitromicina + Hidroxicloroquina	Acredita-se que atua como uma base fraca lipofílica acidotrópica que modula o pH dos endossomos e da rede trans-Golgi. Levou a efeitos <i>in vitro</i> em organelas intracelulares semelhantes àquelas conferidas pela hidroxicloroquina	Adultos Gestantes Crianças Idosos	Choudhary; Sharma; Choudhary, 2020; Massachussets, 2020; Ministério da Saúde, 2020b

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).

## 4.2) Evidência disponível para a terapia específica da Covid-19 grave

A abordagem ideal para o tratamento da COVID-19 é incerta. Atualmente, há escassas evidências de ensaios clínicos randomizados (ECR) para qualquer terapia com os pacientes com suspeita ou confirmação de Covid-19. Na maioria das terapias em potencial, as evidências para seu uso vêm principalmente de séries de casos observacionais e uso hipotéticos com base em evidências indiretas *in vitro* ou extrapoladas (Guo *et al.*, 2020; Xu; Ong; Wang, 2020; Zhong *et al.*, 2020).

É importante reconhecer que não existem dados bem controlados que apoiam o uso de qualquer um desses agentes, e sua eficácia e segurança para a COVID-19 são amplamente desconhecidas. 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 melhoria na definição do nível de evidência e do grau de recomendação das terapêuticas específicas empregadas. Assim, nota-se rápida evolução nos protocolos dos organismos nacionais e internacionais (Alexander, 2020; Brigham, 2020; Hamilton, 2020; Massachusetts, 2020; Michigan Medicine, 2020; Mount Sinai, 2020; WHO, 2020;). A seguir, são apresentadas em ordem dos grupos farmacológicos, informações consolidadas no momento da preparação do guia que precisam ser atualizadas à luz de novos achados.

### 4.2.1 Inibidores da protease:

#### 1- Atazanavir

Em uma revisão sistemática, os três estudos avaliados foram realizados *in vitro* e apresentaram resultados contraditórios. Em um dos estudos, os autores não observaram atividade antiviral do atazanavir contra a SARS CoV-2. Em outro estudo, o atazanavir isolado ou associado ao ritonavir apresentou inibição da replicação viral de SARS-CoV-2 em diferentes linhagens celulares. A associação de ritonavir/atazanavir pareceu ser mais potente do que atazanavir/cloroquina na inibição da replicação de SARS-CoV-2. Não foi identificado nenhum estudo clínico avaliando o atazanavir para o tratamento de pacientes com Covid-19 (junho/2020) (Marra *et al.* 2020).

## 2- Lopinavir-ritonavir

Este inibidor combinado de protease, que foi usado principalmente para a infecção pelo HIV, tem atividade *in vitro* contra o SARS-CoV e parece ter alguma atividade contra o MERS-CoV em estudos em animais. No entanto, o lopinavir-ritonavir parece ter um papel mínimo ou nulo no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 fora de um ensaio clínico. Os resultados de um estudo randomizado não demonstram um benefício claro do lopinavir-ritonavir. Em um estudo randomizado de 199 pacientes com Covid-19 grave, a adição de lopinavir-ritonavir (400/100 mg) duas vezes ao dia, por 14 dias, ao tratamento padrão, não diminuiu o tempo para melhora clínica em comparação com o tratamento padrão sozinho. Houve uma tendência à diminuição da mortalidade com lopinavir-ritonavir (19 versus 25 %), e a diferença numérica na mortalidade foi maior entre aqueles que foram randomizados em 12 dias após o início dos sintomas, mas nenhuma diferença foi estatisticamente significativa. A taxa de declínio da SARS-CoV-2 foi semelhante no grupo que recebeu lopinavir-ritonavir e no grupo que não recebeu. O grupo que recebeu foi interrompido no início de 14% por causa de efeitos adversos. Se o lopinavir-ritonavir for usado, o status de HIV do paciente deve ser conhecido. Se o paciente tiver HIV, o lopinavir-ritonavir deve ser usado como um esquema antirretroviral combinado padrão (Kim; Gandhi, 2020).

A OMS está lançando um estudo para avaliar melhor o remdesivir, a hidroxicloroquina / cloroquina e o lopinavir-ritonavir com e sem interferon beta. Vários outros agentes antivirais e imunomoduladores estão em vários estágios de avaliação da COVID-19. Um registro de ensaios clínicos internacionais pode ser encontrado no site da OMS e em [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov).

## 3- Ribavirina

A atividade da ribavirina contra outros nCoVs a torna candidata ao tratamento com Covid-19. No entanto, *in vitro* contra SARS-CoV foi limitada e exigiu altas concentrações para inibir a replicação viral, necessitando de altas doses (por exemplo, 1,2 g a 2,4 g por via oral a cada 8 horas) e terapia combinada (Iio, 2020; Sanders, 2020).

Uma revisão sistemática de estudos clínicos com ribavirina para o tratamento da SARS revelou resultados inconclusivos em 26 dos 30 estudos revisados, com quatro estudos demonstrando possíveis danos devido a efeitos adversos, incluindo toxicidade hematológica e hepática. No

tratamento de MERS, a ribavirina, geralmente em combinação com interferons, não demonstrou efeito adicional nos resultados clínicos ou na depuração viral (Arabi *et al.*, 2019). Os dados são inconclusivos de eficácia com ribavirina para outros nCoVs e sua toxicidade substancial sugerem que ele tem valor limitado para o tratamento de Covid-19. Se usada, a terapia combinada deve ser preferível por oferecer maior eficácia clínica (Sanders, 2020).

## 4.2.2 Inibidores da RNA polimerase RNA dependente

### 1 - Remdesivir

Foi demonstrado, *in vitro*, que o remdesivir inibe o SARS-CoV-2 (Wang *et al.*, 2020), bem como a atividade *in vitro* contra MERS e SARS em modelos animais (Sheahan *et al.*, 2017; Gordon *et al.*, 2020; Wit *et al.*, 2020).

O remdesivir foi usado em um único paciente com infecção por Covid-19 no Estado de Washington. A administração foi associada à melhora clínica (Holshue *et al.*, 2020). O uso também foi descrito em várias séries de casos, 53 pacientes com Covid-19 grave e hipóxia receberam remdesivir por até 10 dias, 68 % tiveram melhora clínica (menor necessidade de suporte de oxigênio ou alta hospitalar) e 13 % morreram. Dos 30 pacientes que foram ventilados mecanicamente no início, 17 (57%) foram extubados e três dos quatro pacientes em oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) foram retirados. Quatro pacientes interromperam o remdesivir prematuramente por efeitos adversos (piora da lesão renal, falência de múltiplos órgãos, elevação das enzimas hepáticas); sendo a elevação de enzimas hepáticas o evento adverso mais frequente (23%) (Grein *et al.*, 2020).

Um ensaio randomizado (razão de randomização 1:1) internacional, duplo-cego, patrocinado pelo NIH, foi realizado em pacientes adultos hospitalizados (idade  $\geq 18$  anos) com Covid-19, confirmado laboratorialmente com pelo menos uma das seguintes manifestações clínicas: infiltrados pulmonares por imagem radiográfica, SpO<sub>2</sub>  $\leq 94$  % no ar ambiente, requerem oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. O estudo excluiu indivíduos que apresentavam um nível de alanina transaminase ou aspartato transaminase  $> 5$  vezes o limite superior do normal, uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $< 30$  ml / min ou que estavam grávidas ou amamentando. O estudo

envolveu 1.063 participantes. Os participantes que receberam remdesivir tiveram um tempo de recuperação 31 % mais rápido do que aqueles que receberam placebo (tempo médio de recuperação de 11 dias vs. 15 dias, respectivamente; HR, 1,31; IC 95%, 1,12 a 1,54,  $p < 0,001$ ). Os resultados preliminares também mostraram uma taxa de mortalidade de 8% e 11,6% para os grupos remdesivir e placebo, respectivamente ( $p = 0,059$ ). Os dados do estudo não foram revisados por pares. Resultados adicionais, incluindo análises de subgrupos importantes de pacientes, são esperados em breve. Somente a análise preliminar está disponível. Um relatório completo dos resultados do estudo ainda está por vir (NIH, 2020a).

O NIH recomenda o uso do remdesivir para o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados com doença grave. Ele não é recomendado para o tratamento de Covid-19 leve ou moderada fora de um ensaio clínico. O remdesivir não é aprovado pelo FDA. Está disponível por meio de uma autorização de uso emergencial do FDA, em ensaios clínicos ou por um programa de acesso de emergência para crianças e pacientes grávidas (NIH, 2020a).

Contudo, dados de ensaios clínicos randomizados estão pendentes. Estes estudos comparativos randomizados são necessários para definir o efeito do remdesivir na Covid-19 (Grein *et al.*, 2020).

### 4.2.3 Outros antivirais:

#### 1- Favipiravir

O favipiravir é um inibidor da RNA polimerase que está disponível em alguns países asiáticos para o tratamento da gripe e está sendo avaliado em ensaios clínicos para o tratamento da Covid-19 nos Estados Unidos, não disponível para comercialização no Brasil (Kim; Gandhi, 2020). Em fevereiro, um estudo clínico preliminar sobre o favipiravir foi realizado na China, em 80 pacientes, e indicou resultados melhores para o favipiravir em comparação ao lopinavir / ritonavir com efeitos adversos menores. Outro ensaio clínico, em 340 pacientes na China, demonstrou resultados muito encorajadores, pois os pacientes que receberam favipiravir juntamente com o tratamento padrão mostraram carga viral reduzida em quatro dias, em comparação com onze dias nos pacientes que receberam apenas o atendimento padrão. Outro estudo multicêntrico, aberto e randomizado na China foi realizado para comparar a eficácia do favipiravir (1.600 mg  $\times$  2 no primeiro dia, seguido

de 600 mg × 2 por 9 dias) e umifenovir (200 mg × 3 por dia durante 10 dias) e os resultados revelaram uma maior taxa de recuperação e melhores resultados clínicos nos pacientes tratados com favipiravir no sétimo dia. Um estudo de fase III está em andamento no Japão, envolvendo 100 pacientes, e deve ser concluído em junho. No entanto, o favipiravir não foi muito útil em pacientes gravemente doentes e não mostrou resultados muito promissores. Ele deve ser administrado antes que a carga viral chegue ao pico do corpo. O favipiravir exigiria a aprovação do governo para uso contra a Covid-19, uma vez que foi aprovado anteriormente para o tratamento da gripe (Ahsan *et al.*, 2020).

## 2 - Umifenovir

Demonstrou ser um inibidor da entrada viral nas células alvo. Curiosamente, ele não tem efeitos colaterais significativos e é patenteado para o tratamento da infecção por SARS. Ele mostrou atividade muito promissora contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, mostrando inibição do vírus em concentrações tão baixas quanto 10-30 µM. Um estudo clínico randomizado, aberto e multicêntrico foi conduzido na China, durante o período de 20 de fevereiro de 2020 a 12 de março de 2020, para comparar a eficácia e segurança de favipiravir e umifenovir em pacientes com Covid-19 na taxa de recuperação clínica de 7 dias. 120 pacientes foram designados para cada grupo que recebeu favipiravir e umifenovir, juntamente com a terapia convencional. Os resultados foram publicados em 20 de março de 2020, revelando que a taxa de recuperação de 7 dias para o grupo umifenovir foi de 55,86% em comparação com 71,43% para o grupo favipiravir ( $p = 0,0199$ ). Pacientes com hipertensão ou diabetes também apresentaram melhor evolução no caso do grupo favipiravir em comparação ao umifenovir. Atualmente, mais três ensaios clínicos de fase IV estão planejados para o umifenovir no tratamento da Covid-19. Um ensaio clínico comparará a eficácia do umifenovir em 380 pacientes no Hospital Jieming QU, Ruijin, China, em comparação com o tratamento padrão, enquanto os outros dois compararão a eficácia do umifenovir com o oseltamivir em 400 pacientes em Tongji Hospital, China, e carrimicina em 520 pacientes no Hospital Beijing Youan, China (Ahsan *et al.*, 2020).

## 4.2.4 Aminoquinolinas:

### 1 - Cloroquina; Hidroxicloroquina

A cloroquina e a hidroxicloroquina inibem a SARS-CoV-2 *in vitro*, embora a hidroxicloroquina pareça ter uma atividade antiviral mais potente (Yao *et al.*, 2020). Muitos dos dados clínicos que avaliam a eficácia da hidroxicloroquina ou cloroquina ainda não foram publicados em revistas especializadas ou esses dados são mistos e limitados, apresentam problemas metodológicos e não sugerem um benefício claro (Borba *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Gautret *et al.*, 2020; Geleris *et al.*, 2020; Mahevas, *et al.*, 2020; Rosenberg *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020). Contudo, pode ser uma opção razoável para pacientes hospitalizados, cuidadosamente selecionados, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e de indução de arritmias cardíacas (Gautret *et al.*, 2020). O uso ambulatorial não é aconselhável e, se desejado, é altamente recomendável que os pacientes sejam encaminhados para um ensaio clínico (Kim; Gandhi, 2020).

Em um estudo observacional de quase 1400 pacientes com Covid-19 internados em um hospital em Nova York, o uso de hidroxicloroquina foi relatado em 811 pacientes e foi associado a um maior risco de intubação ou morte (OR: 2,37) (Geleris *et al.*, 2020). Os pacientes que receberam hidroxicloroquina eram mais velhos, eram mais propensos a ter comorbidades e apresentavam doenças mais graves do que aqueles que não receberam, o que era provavelmente uma variável de confusão; em uma análise multivariada comparando os pacientes com um subconjunto de 274 pacientes que não receberam hidroxicloroquina, não houve associação entre uso de hidroxicloroquina e intubação ou morte (OR ajustado: 1,04). Em outro estudo observacional na França, com 180 pacientes com Covid-19 grave que necessitaram de suplementação de oxigênio, mas não de cuidados intensivos, as taxas de transferência para a Unidade de Terapia Intensiva ou óbito foram semelhantes entre aqueles que receberam e não receberam hidroxicloroquina (Mahevas *et al.*, 2020). Os dados clínicos publicados sobre um desses agentes são limitados e apresentam problemas metodológicos.

Em um estudo aberto de 36 adultos com Covid-19, o uso de hidroxicloroquina (200 mg três vezes ao dia, por 10 dias) foi associado a uma maior taxa de RNA SARS-CoV-2 indetectável em amostras nasofaríngeas no dia seis, em comparação com nenhum tratamento específico (70 versus 12,5 %), mas houve problemas metodológicos substanciais neste estudo que colocaram em dúvida as conclusões (Kim; Gandhi, 2020).

Em um estudo no Brasil, de fase 2, randomizado, duplo-cego, que avaliou a cloroquina como terapia adjuvante em pacientes hospitalizados com Covid-19, foi encerrado precocemente devido à alta taxa (25%) de prolongamento do intervalo QTc > 500 msec e uma tendência a maior mortalidade. Todos os pacientes receberam azitromicina e ceftriaxona, mas a preocupação com a segurança levou ao término precoce do ECR após a inscrição de 81 pacientes em um tamanho de amostra 440 predefinido (Borba *et al.*, 2020).

#### 2.4.4 Agentes contra amebíase e outras doenças protozoárias:

##### 1 - Nitazoxanida

O metabolito da nitazoxanida, tizoxanida, possui atividade *in vitro* contra uma variedade de vírus, incluindo *influenza*, hepatite B, hepatite C e encefalite japonesa (Brigham, 2020). Recentemente, demonstrou-se que a nitazoxanida possui atividade *in vitro* contra a SARS-CoV-2 (Wang *et al.*, 2020). Em um estudo randomizado e controlado de fase 2b / 3 para *influenza* não complicada, a nitazoxanida 600 mg duas vezes ao dia por 5 dias reduziu a duração dos sintomas em ~ 21 horas (Haffizulla *et al.* 2014). Outros estudos de fase 3 no tratamento da gripe foram concluídos (NCT01610245, NCT02612922, NCT03336619), mas os resultados ainda não estão disponíveis. Outro estudo controlado randomizado comparando nitazoxanida com placebo no tratamento de doença grave do tipo *influenza* não mostrou diferença no tempo de internação hospitalar (Gamiño-Arroyo *et al.*, 2019).

#### 4.2.5 Interferons:

##### 1 - Interferon beta 1b

O interferon beta reduz efetivamente o MERS-CoV *in vitro* e resultou em bons resultados em um modelo animal de infecção por MERS-CoV (Chan *et al.*, 2015; Hart *et al.*, 2014).

Em um estudo randomizado aberto de Hong Kong, 127 adultos hospitalizados com Covid-19 inicialmente não grave foram aleatoriamente em 2: 1 para uma intervenção combinada (interferon beta, ribavirina e lopinavir-ritonavir, se o início dos sintomas ocorresse dentro de 7 dias, ou ribavirina mais lopinavir-ritonavir, se o início dos sintomas foi entre 7 a 14 dias) versus controle (lopinavir-ritonavir) (Hung *et al.* 2020). Os pacientes do grupo intervenção tiveram tempos mais rápidos para um teste negativo da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa por SARS-CoV-2 (RT-PCR) em um swab nasofaríngeo (mediana 7 versus 12 dias), melhora clínica (mediana 4 versus 8 dias), e alta hospitalar (mediana 9 versus 15 dias); em uma análise de subgrupo, as diferenças foram observadas apenas entre os pacientes com início dos sintomas em 7 dias, que receberam interferon beta como parte da intervenção. Os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos intervenção e controle. Mais estudos são necessários para esclarecer o papel do interferon beta na terapia contra a COVID-19.

#### 4.2.6 Inibidores da interleucina

##### 1 - Tocilizumabe

O tocilizumabe não foi rigorosamente estudado para a COVID-19. Existem dados limitados de estudos não controlados sobre o potencial benefício do tocilizumab em pacientes com Covid-19 (UW, 2020). Contudo, níveis elevados de IL-6 foram descritos em pacientes com Covid-19 grave, assim com o tocilizumabe, o sarilumabe e o siltuximabe, que também têm como alvo a via da IL-6, e estão sendo avaliados em ensaios clínicos (Kim; Gandhi, 2020).

Para o tocilizumabe, os relatos de casos descreveram bons resultados, mas uma avaliação sistemática do impacto clínico na Covid-19 ainda não foi publicada (Xu, 2020). Existem estudos clínicos randomizados e controlados em andamento de tocilizumab na China e na Itália e um estudo nos EUA está próximo (NIH, 2020b). Em um estudo aberto, com vários problemas metodológicos, 21 pacientes na China com Covid-19 documentado e grave comprometimento da oxigenação,

incluindo RR (frequência de despolarização ventricular)  $\geq 30$  respirações / min, SpO<sub>2</sub> (saturação periférica de oxigênio)  $\leq 93\%$  no ar ambiente, PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (pressão arterial de oxigênio / fração inspirada de oxigênio)  $\leq 300$ mmHg ou necessidade de ventilação mecânica, choque ou insuficiência orgânica combinada, o tocilizumabe, associado ao lopinavir e metilprednisolona, reduziu a necessidade de oxigênio, normalizou a Proteína C reativa e aumentou a contagem de linfócitos para o normal; 19 dos 21 pacientes receberam alta (Xu, 2020)

O estudo CORIMUNO-TOCI (NCT04331808) é um estudo randomizado e aberto de pacientes hospitalizados com Covid-19 (n = 129 em sete locais na França) que estavam em um estágio moderado ou grave da doença na entrada do estudo e foram randomizados para receber tocilizumab (n = 65) ou padrão de atendimento sozinho (n = 64). Os pacientes receberam tocilizumabe 8 mg / kg no dia 1. Se não houve resposta (ou seja, não houve redução na necessidade de oxigênio), uma segunda infusão foi administrada no dia 3. Neste relatório preliminar, a proporção de participantes que morreram ou que precisaram ventilação (não invasiva ou mecânica) foi menor no grupo tocilizumabe do que no grupo padrão de tratamento. Resultados detalhados do julgamento não foram relatados (NIH, 2020a).

#### 4.2.7 Macrolídeos (associação):

##### 1 - Azitromicina + Hidroxicloroquina

Os estudos da associação de azitromicina e hidroxicloroquina são insuficientes e inconclusivos. Acredita-se que os riscos de prolongamento do intervalo QTc e *torsades de pointes* superam os benefícios potenciais do tratamento combinado (Simpson; Kovacs; Steckler, 2020). Tanto a azitromicina quanto a hidroxicloroquina estão associadas ao prolongamento do intervalo QT e o uso combinado pode potencializar esse efeito adverso (Simpson; Kovacs; Steckler, 2020).

Embora um estudo tenha sugerido que o uso de azitromicina em combinação com hidroxicloroquina tenha sido associado a uma resolução mais rápida da detecção de vírus do que a hidroxicloroquina isoladamente (Gautret *et al.*, 2020), esse resultado deve ser interpretado com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra, preocupações metodológicas substanciais e plausibilidade biológica pouco clara. Outro pequeno estudo observacional em pacientes com doença mais grave não sugeriu uma rápida eliminação do RNA viral com a combinação (Molina *et al.*, 2020). Em um grande

estudo observacional de pacientes hospitalizados com Covid-19, em Nova York, a taxa de mortalidade ajustada entre aqueles que receberam azitromicina mais hidroxicloroquina foi semelhante em comparação com aqueles que não receberam nenhum agente, mas a taxa de parada cardíaca foi maior (OR ajustado, 2,13, IC 95%) (Rosenberg et al., 2020).

O benefício teórico na Covid-19 pode vir dos efeitos anti-inflamatórios da azitromicina observados em outras doenças infecciosas (Amsden, 2005).

### 4.3 Plasma convalescente SARS CoV-2

O plasma convalescente é administrado desde o final do século 19 para uma variedade de doenças infecciosas e não infecciosas, incluindo principalmente o vírus influenza (1918, 2009 (H1N1) e 2007 (H5N1)), infecções por SARS CoV-1 (Cheng *et al.*, 2004; Soo *et al.*, 2004) MERS CoV (Arabi *et al.*, 2016; Ko *et al.*, 2018). O FDA autorizou o uso de plasma convalescente em pacientes com Covid-19 grave ou com risco de vida (Kim; Gandhi, 2020).

Uma série de casos descreveu a administração de plasma de doadores que haviam se recuperado completamente da COVID-19 a cinco pacientes com Covid-19 grave em ventilação mecânica e títulos virais persistentemente altos, apesar do tratamento antiviral em investigação. Os pacientes apresentaram diminuição da carga viral nasofaríngea, diminuição do escore de gravidade da doença e melhora da oxigenação em 12 dias após a transfusão. No entanto, esses achados não estabelecem um efeito causal, e a eficácia do plasma convalescente permanece desconhecida. Shen *et al.* relatam o uso em cinco pacientes com Covid-19 em ventilação mecânica receberam plasma convalescente tardiamente após o início dos sintomas (10 a 22 dias), todos com melhora clínica.

Uma meta-análise exploratória desses estudos sugeriu que o plasma convalescente ofereceu aos receptores com infecções virais respiratórias um benefício de mortalidade (OR 0,25, IC 95% 0,14-0,45), que foi amplamente observado quando o plasma foi administrado precocemente após o início dos sintomas (<10-14 dias) e antes da soroconversão. No entanto, os estudos analisados não apresentavam grupo de controle e com alto risco de viés (Duan *et al.*, 2020b).

A experiência com plasma convalescente na infecção por SARS-CoV-2 é limitada a séries de casos não controlados, demonstraram melhora em 10 pacientes que receberam plasma, a maioria dos quais com títulos moderados a altos de anti-SARS-CoV-2 antes do recebimento do plasma, aumentando a possibilidade de fatores alogênicos independentes do anticorpo neutralizante (Duan *et al.*, 2020b; Zhang *et al.*, 2020).

Os critérios para a preparação de plasma incluem: título suficientemente alto de anticorpo neutralizante para ser eficaz; falta de partículas infecciosas (o patógeno alvo ou outros); compatível com o tipo sanguíneo (ABO; Rh em mulheres com potencial reprodutivo); evidência de eficácia e falta de dano, idealmente a partir de estudos randomizados ou estudos prospectivos; consentimento informado com discussão do risco de doença e riscos e benefícios da terapia (Casadevall; Pirofski, 2020).

O plasma convalescente poderia, em princípio, ser usado para melhorar o curso clínico da doença nos indivíduos afetados ou para reduzir o risco de desenvolver doença (por exemplo, profilaxia pós-exposição) (Casadevall; Pirofski, 2020). No entanto, o risco de reações transfusionais ou agravamento da doença deve ser considerado na análise de risco-benefício (Silvergleid, 2020).

Ensaio clínico randomizado para avaliar o plasma convalescente para o tratamento de Covid-19 estão em andamento; uma lista está disponível em ClinicalTrials.gov (NIH, 2020a).

### 4.3) Orientações para a prescrição e educação dos pacientes

Uma vez definida a escolha terapêutica, a elaboração da prescrição carece de informações específicas como apresentações dos medicamentos, posologia, contraindicações e emprego em situações especiais. As tabelas 7 e 8 foram delineadas a partir de consulta aos protocolos do Ministério da Saúde (MS) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), nas fontes Micromedex (Klasco, 2020) e UptoDate (Kim; Gandhi, 2020; Silvergleid, 2020), e em Ensaio Clínico Randomizados (Wang *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Hung *et al.*, 2020; Cao *et al.*, 2020).

**Tabela 7.** Informações específicas para a elaboração da prescrição e educação do paciente.

Informações Gerais	
Apresentações	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir 150 mg - cápsula</li> <li>• Atazanavir 200 mg - cápsula</li> <li>• Atazanavir 300 mg - cápsula</li> </ul>	
Posologia para adultos	Posologia para crianças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg, via oral uma vez ao dia</li> <li>• 400 mg, via oral uma vez ao dia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 até 15 kg: 200 mg, a cada 24h</li> <li>• &gt;15 a 25 kg: 250 mg, a cada 24h</li> <li>• &gt; 25 kg: 300 mg, a cada 24h</li> <li>• A partir de 6 anos ou com 35 até 40 kg: 300 mg, a cada 24h</li> <li>• A partir de 13 anos ou com mais de 40 kg: 400 mg, a cada 24h</li> </ul>
Orientação ao paciente	Situações especiais
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Administrar</b> com alimentos</li> <li>• <b>Evitar</b> associar a medicamento conhecido como indutor do prolongamento do intervalo PR como atenolol, diltiazem, verapamil</li> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, icterícia, mialgia, insônia ou febre, bem como o desenvolvimento de diabetes e hiperglicemia</li> <li>• <b>Advertir</b> quanto a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de reconstituição imune (sinais e sintomas)</li> <li>• Acúmulo ou redistribuição de gordura corporal (sinais e sintomas)</li> <li>• Portadores de fenilcetonúria que há fenilalanina no pó oral.</li> </ul> </li> <li>• <b>Orientar</b> quanto a hidratação adequada para evitar desidratação e manter o equilíbrio eletrolítico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoria de risco na gravidez: B (Classificação Australiana). Seguro durante a gravidez, contudo riscos ao feto não podem ser descartados (FDA)</li> <li>• Descontinuar durante a amamentação</li> <li>• Não deve ser administrado em pacientes pediátricos com menos de 3 meses de idade</li> <li>• O uso em idoso deve ser cauteloso e monitorado</li> </ul>
Contraindicações	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula</li> </ul>	
Informações gerais	
Apresentações	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azitromicina 600, 900 e 1500 mg pó para suspensão oral</li> <li>• Azitromicina 500 mg e 1000mg comprimidos</li> <li>• Azitromicina 500 mg pó liofilizado para solução para infusão</li> </ul>	
Posologia para adultos	Posologia para crianças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose de ataque:</b> 500mg, 250mg (24/24h), por 4 dias</li> <li>• <b>Reconstituição:</b> 4,8 mL água estéril para injeção</li> <li>• <b>Diluição:</b> em 250 mL ou 500 ml cloreto de sódio 0,9%, glicose 5 % ou ringer lactato</li> <li>• <b>Tempo de infusão:</b> 250 mL em 1 h; 500 mL em 3 h</li> <li>• <b>Estabilidade:</b> após reconstituição e/ou diluição: 24 horas (15-30°C) ou 7 dias (5°C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dosagem:</b> 30 mg/kg dia, 24/24h, por 3 dias. Dose máxima: 1500 mg</li> <li>• <b>Reconstituição:</b> 4,8 mL água estéril para injeção</li> <li>• <b>Diluição:</b> em 250 mL ou 500 mL de cloreto de sódio 0,9%, glicose 5 % ou ringer lactato</li> <li>• <b>Tempo de infusão:</b> 250 mL em 1 h; 500 mL em 3 h</li> <li>• <b>Estabilidade:</b> após reconstituição e/ou diluição: 24 horas (15-30°C) ou 7 dias (5°C)</li> </ul>
Orientação ao paciente	Situações especiais
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> dor de cabeça, tontura, erupção cutânea, dor abdominal, dispepsia, flatulência, náusea, vômito ou dor no local da injeção (IV)</li> <li>• <b>Evitar</b> associar a antiácidos contendo alumínio ou magnésio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoria de risco na gravidez: B (Classificação Australiana). Seguro durante a gravidez, contudo riscos ao feto não podem ser descartados (FDA)</li> <li>• Deve ser evitado por menores de 6 anos, gestantes e lactantes</li> <li>• O risco fetal na amamentação não pode ser descartado</li> </ul>

DIFOSFATO DE CLOROQUINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Advertir</b> quanto a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais e sintomas de hepatotoxicidade ou diarreia associada ao <i>Clostridium difficile</i> (diarreia grave, aquosa ou com sangue)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Contraindicações</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade à azitromicina ou a qualquer componente da fórmula, eritromicina ou qualquer antibiótico macrolídeo;</li> <li>• Pacientes com disfunção hepática, porfirias, retinopatia, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase</li> <li>• Uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT</li> <li>• Icterícia colestática com terapia prévia com azitromicina</li> </ul>
	<b>Informações gerais</b>	
	<b>Apresentações</b>	
	• Cloroquina 150 mg - comprimidos revestidos	
	<p><b>Posologia para adultos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose de ataque:</b> 900mg (450mg, 12/12h), seguido de 450 mg, uma vez ao dia</li> <li>• <b>Peso inferior a 60 kg:</b> 7,5 mg/kg</li> <li><b>Duração:</b> até 10 dias</li> </ul> <p>Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%</p>	<p><b>Posologia para crianças</b></p> <p><b>Dose estabelecida para malária (sem estudos para a COVID)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16,7 mg/kg de dose de ataque, dividido em 12/12h (dose máxima de 1000 mg), seguido de 8,4 mg/kg (dose máxima de, 500 mg), 12/12h</li> <li><b>Duração:</b> até 10 dias</li> </ul>
<p><b>Orientação ao paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Advertir</b> quanto a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de toxicidade</li> <li>• Fraqueza muscular ou sinais e sintomas de retinopatia, especialmente se em terapia prolongada (&gt;5 anos)</li> </ul> </li> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> diarreia, perda de apetite, náusea, distúrbios gastrintestinais, amnésia ou vômito</li> <li>• <b>Não tomar</b> antiácidos dentro de 4 horas antes ou depois do uso de cloroquina</li> <li>• <b>Não tomar</b> ampicilina dentro de 2 horas antes ou depois do uso de cloroquina</li> </ul>	<p><b>Situações especiais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoria de risco na gravidez: D (Classificação Australiana), o uso deve ser criterioso pois pode causar anormalidades fetais (FDA)</li> <li>• A cloroquina é excretada no leite materno, pode ocasionar risco infantil</li> <li>• O uso em pacientes com doença cardíaca, histórico de arritmias ventriculares, hipocalemia não corrigida e/ou hipomagnesemia ou bradicardia (&lt; de 50 bpm) e durante a coadministração com agentes prolongadores do intervalo QT deve ser cauteloso</li> <li>• Não deve ser administrado em pacientes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, anemia hemolítica, psoríase e em uso de medicamentos hepatotóxico, a menos que o benefício supere os riscos potenciais.</li> </ul> <p><b>Contraindicações</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade à cloroquina ou a qualquer componente da fórmula</li> <li>• Na presença de alterações na retina ou no campo visual</li> </ul>	
SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA	<b>Informações gerais</b>	
	<b>Apresentações</b>	
	• Sulfato de hidroxicloroquina 400 mg - comprimidos revestidos	
	<p><b>Posologia para adultos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dose de ataque:</b> 800mg de (400mg, 12/12h), seguido de 400 mg, uma vez ao dia ou 200mg, 12/12h</li> <li><b>Duração:</b> 5 a 10 dias</li> </ul>	<p><b>Posologia para crianças</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-5 mg/kg/dia, 12/12h ou 24/24h. Máximo 7mg/kg/dia, ou 400 mg/dia</li> <li>• 10 mg / kg (máx): 600 mg dose de ataque, 12/12h, depois 3 mg / kg 12/12h</li> <li><b>Duração:</b> 5 dias</li> </ul>
	<p><b>Orientação ao paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Administrar</b> com alimentos</li> <li>• <b>Manter fora do alcance das crianças</b>, elas são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos das 4-aminoquinolinas</li> </ul>	<p><b>Situações especiais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoria de risco na gravidez: D (Classificação Australiana), evidências de risco ao feto, uso criterioso (FDA)</li> <li>• Medicação materna geralmente compatível com a amamentação. O risco infantil é mínimo</li> <li>• Deve ser evitada por crianças menores de 6 anos</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> hipoglicemia severa vertigem, zumbido, defeitos no campo visual, anormalidades da visão de cores, náusea, vômito, fadiga, diminuição do apetite, dores de cabeça, tontura e irritabilidade</li> <li>• <b>Advertir</b> quanto a: sintomas de toxicidade (por exemplo, erupção cutânea ou alterações visuais)</li> </ul>	<p><b>Contraindicações</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade aos derivados da 4-aminoquinolina</li> <li>• Maculopatas (retinopatas) pré-existent</li> <li>• Uso concomitante com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT</li> <li>• Pacientes com porfirias</li> </ul>
--	---

INTERFERON BETA 1B	<b>Informações gerais</b>	
	<b>Apresentações</b>	
	• Interferon beta 1b- 0,25 mg (8 milhões de UI), deve ser usado por via inalatória	
	<b>Posologia para adultos</b>	<b>Posologia para crianças</b>
	• Interferon beta 1b: 5 milhões de UI, 12/12h, via inalatória <b>Duração:</b> até 10 dias	-
	<b>Orientação ao Paciente</b>	<b>Situações Especiais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Advertir</b> quanto a: depressão, ideação suicida ou mudanças incomuns no comportamento, sintomas de infecção, hepatotoxicidade, insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia</li> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> dor de cabeça, sintomas semelhantes aos da gripe, febre, mialgia, fadiga, astenia ou reações no local da injeção</li> <li>• <b>Instruir</b> o paciente sobre a técnica apropriada para injeção em casos de auto-administrado</li> <li>• Administrar injeções no mesmo horário do dia (final da tarde ou à noite), nos mesmos 3 dias por semana e com intervalo de pelo menos 48 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Categoria de risco na gravidez: C (Classificação Australiana), risco fetal não pode ser descartado (FDA)</li> <li>• Amamentação: o risco infantil não pode ser descartado</li> </ul> <p><b>Contraindicações</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade ao interferon beta albumina humana, manitol ou a qualquer outro componente do produto</li> </ul>	

LOPINAVIR - RITONAVIR	<b>Informações gerais</b>	
	<b>Apresentações</b>	
	• Lopinavir 200mg + ritonavir 50 mg - comprimido revestido	
	<b>Posologia para adultos</b>	<b>Posologia para crianças</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 400/100 mg, VO, 12/12 h</li> </ul> <b>Duração:</b> 5 dias A duração pode ser prolongada em pacientes em uso de ventilação prolongada ou imunossupressão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 dias a 6 meses: 16 mg/kg, VO, 12/12h</li> <li>• 6 meses a 18 anos: 15-25 kg: 200/50 mg, VO, 12/12h 26-35 kg: 300/75 mg, VO, 12/12h A partir de 35 kg: 400/100mg, VO, 12/12h</li> </ul> <b>Duração:</b> 5 dias
	<b>Orientação ao paciente</b>	<b>Situações especiais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este medicamento não impede a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, praticar sexo seguro</li> <li>• Pode diminuir a eficácia dos contraceptivos orais com o uso simultâneo. Recomendar uma forma adicional de controle de natalidade</li> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> lipodistrofia, diarreia, náusea, astenia ou dor de cabeça</li> <li>• <b>Advertir</b> quanto a:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatite ou hepatotoxicidade (sinais e sintomas)</li> </ul> </li> <li>• Monitorar sinais / sintomas de hiperglicemia. Pacientes diabéticos também devem relatar dificuldades no controle glicêmico</li> <li>• Ingerir com o estômago cheio, para evitar irritação gástrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir: Categoria de risco na gravidez: C (Classificação Australiana), risco fetal não pode ser descartado (FDA)</li> <li>• Ritonavir: Categoria de risco na gravidez: B (Classificação Australiana), sem evidências de risco ao feto, uso criterioso (FDA)</li> <li>• Descontinuar o uso durante a amamentação</li> <li>• O uso em pacientes idosos e com problemas cardiovasculares deve ser cauteloso</li> </ul> <p><b>Contraindicações</b></p>	

- Informar ao paciente que existem várias interações medicamentosas significativas para esse medicamento. Consulte o profissional de saúde antes do uso de novos medicamentos (incluindo medicamentos vendidos sem receita e fitoterápicos)

- Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula

NITAZOXANIDA		Informações gerais	
		Apresentações	
		• Nitazoxanida 500mg - comprimido revestido	Nitazoxanida 20mg/dL – solução oral com 45 mL e 100 mL
<b>Posologia para adultos</b>		<b>Posologia para crianças</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 mg, 12/12h</li> </ul> <b>Duração:</b> 5 dias		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 a 3 anos: 100 mg, 12/12h</li> <li>• 4 a 11 anos: 200 mg, 12/12h</li> <li>• A partir de 12 anos: 500 mg, 12/12h</li> </ul> <b>Duração:</b> 5 dias	
<b>Orientação ao paciente</b>		<b>Situações especiais</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Administrar</b> com alimentos. Ingerir com estômago cheio para evitar irritação gástrica</li> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> dor abdominal, diarreia, náusea, vômito ou dor de cabeça</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve-se ter cuidado no uso durante a gravidez, pois os riscos ao feto não podem ser descartados</li> <li>• Os riscos na amamentação não podem ser descartados</li> </ul>	
		<b>Contraindicações</b>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula</li> </ul>	

REMDESINIR		Informações gerais	
		Apresentações	
		• Remdesinir 150mg - Pó liofilizado + 29mL de água estéril para infusão intravenosa	
<b>Posologia para adultos</b>		<b>Posologia para crianças</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg de dose de ataque, 100 mg a cada 24h</li> <li>• <b>Diluição:</b> 29mL de água estéril para injeção</li> <li>• <b>Tempo de Infusão:</b> 30 minutos</li> </ul> <b>Duração:</b> 5 a 10 dias		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abaixo de 40 kg: 5 mg / kg de dose de ataque, 2,5 mg / kg a cada 24h</li> <li>• A partir de 40 kg: 200 mg de dose de ataque, 100 mg a cada 24h</li> <li>• <b>Diluição:</b> 29mL de água estéril para injeção.</li> <li>• <b>Tempo de Infusão:</b> 30 minutos.</li> </ul> <b>Duração:</b> 5 a 10 dias	
<b>Orientação ao paciente</b>		<b>Situações especiais</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> diarreia, febre, dor abdominal, dor de cabeça vômito, transaminases elevadas, lesão renal reversível, hipotensão durante a infusão. (instruir o paciente a informar o médico caso apresente algum desses sintomas)</li> <li>• EVITE o uso de paracetamol até o dia 15.</li> <li>• A ciclodextrina, veículo do remdesinir, na insuficiência renal, pode acumular (potencialmente tóxico). Os efeitos adversos relatados incluem náuseas, vômitos e elevações das transaminases.</li> <li>• Os critérios de exclusão da maioria dos estudos incluem o nível de alanina aminotransferase (ALT) &gt; 5 vezes o limite superior da doença renal crônica normal (depuração da creatinina &lt;30 ou &lt;50 mL / min, dependendo do estudo) e gravidez ou amamentação; alguns estudos também excluem o uso de uma terapia diferente direcionada a Covid-19 dentro de 24 horas antes do início do remdesivir (Kim; Gandhi, 2020).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Terapia preferida para crianças e gestantes hospitalizadas devido à COVID-19*</b></li> <li>• Ainda não aprovado pelo FDA</li> <li>• O uso em grávidas deve ocorrer apenas se o benefício justificar o risco potencia para a mãe e o feto</li> <li>• A segurança e a eficácia do remdesivir para o tratamento da Covid-19 em pacientes grávidas e pacientes pediátricos não foram avaliadas</li> </ul>	
		<b>Contraindicações</b>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula</li> </ul>	

RIBAVIRINA	
<b>Informações gerais</b>	
<b>Apresentações</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ribavirina, 250 mg – cápsula</li> </ul>	
<b>Posologia para adultos</b>	<b>Posologia para crianças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Abaixo de 75 kg: 500 mg, 12/12h</li> <li>Acima de 75 kg: 600 mg, 12/12h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 mg/kg/dia de peso corporal, dividido em 12/12h</li> </ul> <p>Não há estudos suficientes do uso da ribavirina em crianças. A relação risco/benefício deve ser considerada para o tratamento em menores de 3 anos de idade</p>
<b>Orientação ao paciente</b>	<b>Situações especiais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ingerir</b> com estômago cheio para evitar irritação gástrica</li> <li>A cápsula não deve ser partida, aberta ou mastigada</li> <li>Usar 2 formas contraceptivas confiáveis e evitar a gravidez durante o tratamento e por 6 meses após a conclusão do tratamento;</li> <li><b>Efeitos adversos:</b> erupção cutânea, prurido, dispepsia, anorexia, náusea, dor de cabeça, conjuntivite, rigidez, boca seca, insônia, depressão e fadiga</li> <li><b>Advertir</b> quanto a: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinais / sintomas de depressão grave e / ou ideação suicida, deterioração respiratória, pancreatite, anemia hemolítica ou deterioração cardíaca</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Categoria de risco na gravidez: categoria X (Classificação Australiana), risco de anomalias ao feto (FDA)</li> <li>Amamentação: o risco infantil na amamentação não pode ser descartado</li> <li>Evitar o uso em pacientes com doença cardíaca</li> </ul>
<b>Contraindicações</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatite autoimune</li> <li>Coadministração com didanosina; foram relatadas hiperlactatemia sintomática / acidose láctica, neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática fatal</li> <li>Hemoglobinopatia (talassemia maior e anemia falciforme)</li> <li>Injúria renal (CICr inferior a 50 mL / min)</li> </ul>	
TOCILIZUMABE	
<b>Informações gerais</b>	
<b>Apresentações</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumabe 80 mg/4mL e 200 mg/10mL solução para diluição e infusão intravenosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumabe 162 mg/0,9 mL solução para administração subcutânea</li> </ul>
<b>Posologia para adultos</b>	<b>Posologia para crianças</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>50-60kg: 400mg em infusão intravenosa</li> <li>61-85kg: 600mg em infusão intravenosa</li> <li>A partir de 85kg: 800mg em infusão intravenosa</li> <li><b>Dosagem máxima:</b> 800 mg/dose</li> <li><b>Duração:</b> dose única, porém, pode ser considerado administrar uma dose adicional de 8 a 12 horas, se a descompensação clínica</li> <li><b>Diluição:</b> 100mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Misturar a solução suavemente para evitar a formação de espuma</li> <li><b>Tempo de infusão:</b> 60 minutos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abaixo de 30 kg: 12 mg / kg</li> <li>A partir de 30 kg: 8 mg / kg</li> <li><b>Dosagem máxima:</b> 800 mg / dose</li> <li><b>Duração:</b> dose única, porém, pode ser considerado administrar uma dose adicional de 8 a 12 horas, se a descompensação clínica</li> <li><b>Diluição:</b> 50mL de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Misturar a solução suavemente para evitar a formação de espuma</li> <li><b>Tempo de infusão:</b> 60 minutos</li> <li><b>Estabilidade:</b> 8 horas em temperatura inferior a 30 °C</li> </ul>
<b>Orientação ao paciente</b>	<b>Situações especiais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar o uso de vacinas vivas/atenuadas durante o tratamento devido à imunossupressão induzida por medicamentos</li> <li><b>Notificar o médico imediatamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas de uma infecção, incluindo reativação da tuberculose, herpes zoster ou hepatite B</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não utilizar na gravidez, o risco fetal não pode ser descartado</li> <li>Os riscos na amamentação não podem ser descartados</li> <li>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</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efeitos adversos:</b> nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, hipertensão e reações no local da injeção</li> <li>• Advertir quanto a:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas de perfuração gastrointestinal;</li> </ul> </li> <li>• <b>Monitoramento sérico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ferritina; plaquetas; IL-6 (se disponível); ALT ou AST; fibrinogênio, proteína C reativa e procalcitonina</li> </ul> </li> </ul>	<p>AST acima de 1,5 vezes o limite superior da normalidade</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso não recomendado em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática ativa</li> </ul>
	<p><b>Contraindicações</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidade à tocilizumabe ou a qualquer um dos excipientes</li> <li>• Infecções agudas e graves</li> <li>• Evitar medicamentos antirreumáticos modificadores de doenças biológicas, como antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF), antagonistas da interleucina-1R, anticorpos monoclonais anti-CD20 e moduladores seletivos de coestimulação</li> </ul>	
PLASMA COVALESCENTE	<b>Informações gerais</b>	
	<b>Posologia para adultos</b>	<b>Embasamento do cálculo de dose</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 a 15 mL/kg (cerca de 3 a 5 unidades)</li> </ul> <p>Pode ser necessário repetir a dose em pacientes gravemente enfermos ou naqueles com sangramento maciço, dependendo da resposta clínica do paciente, presença ou ausência de encurtamento adequado dos tempos de coagulação anteriormente anormais e da meia-vida e nível plasmático da falta ou redução de níveis plasmáticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 100 mg / dL. Assim, cerca de um terço a um quarto do volume plasmático de um indivíduo deve ser infundido</li> <li>• O volume plasmático em adultos é de aproximadamente 40 mL / kg (por exemplo, 2400 mL, 2800 mL, 3200 mL para um indivíduo de 60, 70 ou 80 kg, respectivamente)</li> <li>• 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 250 mL</li> </ul>
	<b>Ajuste da taxa de infusão</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indivíduo saudável - 2 a 3 mL / kg / hora (ou seja, aproximadamente uma unidade em 1,5 horas)</li> <li>• Indivíduo com sobrecarga de volume ou insuficiência cardíaca - 1 mL / kg / hora (ou seja, aproximadamente uma unidade em aproximadamente quatro horas)</li> <li>• Indivíduo em troca de plasma - 60 mL / minuto; isso pode ser aumentado para 100 mL / 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.</li> </ul>		

**Tabela 8.** Medicamentos em teste não comercializados no Brasil usados no tratamento da Covid-19.

FAVIRAVIR	<b>Informações gerais</b>	
	<b>Apresentações</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Favipiravir 200mg – comprimido revestido (<b>produto não comercializado no Brasil</b>)</li> </ul>	
	<b>Posologia para adultos</b>	<b>Posologia para crianças</b>
	<p>1.600 mg duas vezes ao dia no dia 1, seguidos por 600 mg duas vezes ao dia por uma duração total de 7 a 14 dias (Cai, 2020; NIH, 2020a)</p> <p>2,4 g a cada 8 horas para 2 doses, seguida de uma dose de 1,2 g 8 horas depois no dia 1, seguida de 1,2 g duas vezes ao dia por uma duração total de 7 a 10 dias (NIH, 2020c)</p>	
	<b>Orientação ao paciente</b>	<b>Situações especiais</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>instruir</b> sobre o uso de métodos contraceptivos mais eficazes durante e 7 dias após o término do tratamento. Homens em tratamento devem usar camisinha e não ter relações sexuais com mulheres grávidas</li> </ul>		
<b>Contraindicações</b>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Explicar</b> completamente a eficácia e os riscos (incluindo o risco de exposição ao feto) por escrito aos pacientes ou familiares e obter seu consentimento por escrito</li> <li>• Foram relatados sintomas psiconeuróticos e encefalopatias. Crianças e menores no início do tratamento não devem ser deixadas sozinhas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mulheres grávidas ou com suspeita (mortes embrionárias precoces e teratogenicidade foram observadas em estudos com animais)</li> <li>• Hipersensibilidade a qualquer ingrediente do medicamento.</li> </ul>	
	<b>Interações medicamentosas</b>			
	<b>Medicamento</b>	<b>Efeito</b>	<b>Mecanismo e fatores de risco</b>	
	Pirazinamida	Aumenta o nível de ácido úrico no sangue	A reabsorção de ácido úrico no túbulo renal é aumentada de forma aditiva	
	Repaglinida	O nível sanguíneo de repaglinida pode aumentar e podem ocorrer reações adversas à repaglinida	Inibição do CYP2C8	
	Teofilina Famciclovir Sulindac	Pode aumentar e podem ocorrer reações A eficácia desses medicamentos pode ser reduzida.	- Pode diminuir o nível sanguíneo das formas ativas desses medicamentos	
<b>UMIFENOVIR</b>	<b>Informações gerais</b>			
	<b>Apresentações</b>			
	• Umifenovir 50mg, 100mg e 200mg (cápsulas <b>produto não comercializado no Brasil</b> )			
	<b>Posologia para adultos</b>		<b>Posologia para crianças</b>	
	• 200 mg, 3x ao dia <b>Duração:</b> até 14 dias		• Crianças de 7 a 12 anos: 100 mg, antes das refeições, uma vez ao dia por 12 a 14 dias. • Crianças com mais de 12 anos: 200 mg 1 vez ao dia	
	<b>Orientação ao paciente</b>		<b>Situações especiais</b>	
	• Possível reação alérgica (erupção cutânea) é rara		- <b>Contraindicações</b> • Crianças com menos de 2 anos	

Fonte: (Ahsan *et al.*, 2020; CDC, 2017a; Kim; Gandhi, 2020).

## 4.4) Interações medicamentosas da terapêutica específica da Covid-19

Durante a seleção da terapia farmacológica para o tratamento da Covid-19, deve-se considerar ainda as possíveis interações medicamentosas, descritas no quadro abaixo, entre o medicamento “selecionado” e a farmacoterapia já em uso pelo paciente, e a respectiva conduta a ser adotada. Para a tabela 9, foram consideradas as interações medicamentosas classificadas segundo a gravidade contraindicada e maior/grave e quanto a qualidade da documentação excelente e boa segundo a base de dados Micromedex® (Klasco, 2020). Na Tabela 10 são apresentadas as principais reações adversas e manejo no uso de Plasma Convalescente.

As interações medicamentosas também podem ser classificadas quanto a **Documentação**: Excelente: quando existem estudos clínicos controlados comprovando a existência da interação medicamentosa; Boa: quando existe documentação da interação, porém necessita de estudos clínicos controlados; Moderada, quando existem poucos estudos que comprovam a interação, todavia existem considerações farmacológicas para ocorrência da interação; Fraca: quando a documentação está limitada a estudos de casos e desconhecida quando não existe documentação na literatura que comprove a interação medicamentosa.

As interações medicamentosas podem ser classificadas quanto a **Gravidade**: Contraindicada: quando os medicamentos não devem ser usados concomitantemente; Maior: a interação pode oferecer risco de vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos; Moderada: a interação pode resultar na exacerbação da condição do doente e / ou requer uma alteração em terapia; Menor: a interação teria limitado os efeitos clínicos. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos secundários, mas geralmente não requer uma alteração maior na terapia; Desconhecida: quando não tem definição de grau de gravidade.

**Tabela 9.** Interações medicamentosas e reações adversas envolvendo os principais tratamentos para a Covid-19, segundo a severidade (contraindicada e maior/grave) e qualidade da documentação (boa e excelente).

	INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
ATAZANAVIR	<b>CONTRAINDICADO</b>		
	Cisaprida	Pode resultar em risco aumentado de arritmias cardíacas.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar alterações cardíacas por ECG.
	Glecaprevir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de glecaprevir.	Contraindicado devido ao risco de alterações hepáticas graves. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitorar alterações hepáticas (ALT).
	Maraviroque	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos do maraviroque,	Recomenda-se não usar se CrCl for inferior a 30 mL/min, quando superior, recomenda-se reduzir a dose para 150 mg, por via oral, 12/12h para adultos ou crianças acima de 40kg. 100mg, 12/12h entre 30 e 40kg, 75-80mg, 12/12h entre 20 e 30kg, e 50 mg, 12/12h entre 10 e 20kg.
	Mesoridazina	Pode resultar em maior risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares graves.	Uso contraindicado. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
	Nevirapina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de nevirapina e inefetividade terapêutica do atazanavir.	Uso contraindicado devido a falha terapêutica e riscos de toxicidade de nevirapina.
	Pibrentasvir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de pibrentasvir.	Contraindicado devido ao risco de alterações hepáticas graves. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitorar alterações hepáticas (ALT).
	Rifampicina	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de atazanavir e efetividade terapêutica.	A combinação pode levar a baixa efetividade antiviral e possível resistência ao LPV/RTV. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se 150mg a 300mg de rifampicina em dias alternados ou três vezes por semana. Risco de resistência bacteriana à rifampicina.
	Romidepsin	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade do romidepsin.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais e sintomas de toxicidade do romidepsin.
	Silodosina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de silodosina.	Contraindicado.
Sinvastatina	Pode resultar em um risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise.	Caso seja clinicamente necessário o uso, iniciar com a dose mais baixa possível e monitorar os efeitos adversos da sinvastatina (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza). Recomenda-se substituir por atorvastatina ou rosuvastatina em doses baixas e manter monitoramento.	
<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>			

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Ajoane Alicina Aliina	Pode resultar em concentrações diminuídas de inibidores de protease e um risco aumentado de resistência antirretroviral e falha do tratamento.	Evitar o uso concomitante de suplementos de alho e inibidores de protease. Interromper o uso do alho e monitor os níveis sanguíneos e os sintomas de toxicidade do inibidor de protease e ajustar a dose do inibidor de protease conforme necessário.
Amprenavir Fosamprenavir	Pode resultar em menor exposição ao atazanavir e concentrações plasmáticas.	As doses apropriadas para essa combinação de medicamentos não foram determinadas. Recomenda-se cautela quando administrados isoladamente ou em combinação com ritonavir - são administrados concomitantemente. Monitore os pacientes quanto à perda da eficácia do atazanavir.
Aprepitanto Dimeglumina Fosaprepitanto	Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de aprepitanto, dimeglumina fosaprepitanto.	Pode aumentar o risco de efeitos adversos. O uso concomitante de aprepitanto ou fosaprepitanto e um inibidor moderado do CYP3A4 deve ser evitado.
Boceprevir	Pode resultar em eficácia reduzida de atazanavir e boceprevir potenciados por ritonavir.	O uso de atazanavir com ritonavir e boceprevir não é recomendado. Se for necessário o uso concomitante, recomenda-se o monitoramento rigoroso da resposta ao tratamento do vírus.
Cabazitaxel	Pode resultar em aumento da exposição ao cabazitaxel.	Evitar o uso concomitante de cabazitaxel e fortes inibidores do CYP3A4. Se for necessária a coadministração, considerar redução da dose de cabazitaxel em 25%.
Claritromicina	Pode resultar em maior exposição à claritromicina e maior risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT).	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG, considerar terapia antibacteriana alternativa para outras indicações (exceto pelo complexo <i>Mycobacterium avium</i> ), devido a redução dos metabolitos ativos da claritromicina. Reduzir a dose de claritromicina em 50% (ou 75% em pacientes com CrCl inferior a 30 mL/min). Não exceder a 1000 mg/dia.
Ciclofosfamida	Pode resultar em aumento do risco de mucosite, neutropenia e infecção induzidas por quimioterapia.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se uso com cautela, monitor quanto a efeitos adversos induzidos pela quimioterapia ou considerar terapia antirretroviral alternativa.
Diltiazem	Pode resultar em um risco aumentado de cardiotoxicidade (intervalo PR prolongado).	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG, especialmente prolongamento do intervalo PR. Reduzir a dose em 50% de diltiazem se necessário.
Disopiramida Quinidina	Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas dos antiarrítmicos da classe IA.	Recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas dos antiarrítmicos da classe IA e / ou da função cardíaca do paciente.
Donepezila	Pode resultar em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Efavirenz	Pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir e risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG, usar as doses de atazanavir 400 mg + ritonavir 100 mg uma vez ao dia como dose única com alimentos, e efavirenz 600 mg administrado com o estômago vazio, de preferência na hora de dormir. O atazanavir sem ritonavir (ou cobicistate) não deve ser coadministrado com efavirenz. O atazanavir não deve ser coadministrado com efavirenz em pacientes com experiência em tratamento. Considerar alternativas ao efavirenz quando usado concomitantemente com outro medicamento que prolonga o intervalo QT.
Etravirina	Pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas de atazanavir; aumento da exposição sistêmica à etravirina.	O atazanavir (com ou sem ritonavir) e etravirina não devem ser coadministrados.
Famotidina	Pode resultar em menor exposição ao atazanavir.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se não exceder a dose de famotidina 40 mg, 12/12h e usar atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg dose (em dose única com alimentos) com ou pelo menos 10 horas após a dose de famotidina. Para o atazanavir sem ritonavir, não exceder a famotidina 20 mg/dose ou 40 mg/dia e administrar atazanavir 400 mg (1x dia com alimentos) pelo menos 2 horas antes e pelo menos 10 horas após a dose de famotidina. Em pacientes com tratamento prévio, não exceder a famotidina 20 mg, 2x/dia e administrar atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg dose única com alimentos com ou pelo menos 10 horas após a dose de famotidina. Quando usar tenofovir e famotidina, administrar atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg em dose única com alimentos ou se estiver usando cobicistate, administrar atazanavir 400 mg / cobicistate 150 mg. Para gestantes com tratamento durante o segundo ou terceiro trimestre, usar atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg, 1x dia quando administrado concomitantemente com um bloqueador H2.
Fentanil	Pode resultar em aumento do risco de toxicidade do fentanil.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se uso com cautela, monitorar os efeitos adversos, incluindo sedação e depressão respiratória, e reduzir a dose de fentanil conforme apropriado.
Hidroxicloroquina	Pode resultar em risco aumentado de arritmias cardíacas e prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG antes e durante a terapia simultânea.
Lidocaína	Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de lidocaína e risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca).	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG e as concentrações plasmáticas de lidocaína.
Lofexidina	Pode resultar em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.

	INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
	Lurasidona	Pode resultar em aumento da exposição à lurasidona.	Quando um inibidor moderado do CYP3A4 é adicionado à terapia com lurasidona, recomenda-se reduzir a dose em 50%. Quando a lurasidona é adicionada à terapia, iniciar a dose de 20 mg/dia e não exceder dose diária de 80 mg.
	Minociclina	Pode resultar em menor exposição ao atazanavir e concentrações plasmáticas.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se uso com cautela e monitorar quanto à perda da eficácia do atazanavir.
	Rifabutina	Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de rifabutina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se reduzir da dose de rifabutina para 150 mg, 1x/dia ou 300 mg, 3 x semana, monitorar a atividade da rifabutina e efeitos adversos (por exemplo, neutropenia).
	Rosuvastatina	Pode resultar em aumento do risco de toxicidade da rosuvastatina, incluindo aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se iniciar a terapia com rosuvastatina 5 mg/dia e limite 10 mg/dia.
	Tenofovir	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de atazanavir e aumento de tenofovir.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se administrar atazanavir 300mg + ritonavir 100mg + tenofovir 300mg em dose única com alimento. Atazanavir sem RTV não devem ser coadministrados.
	Tipranavir	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos e efetividade terapêutica do LPV.	Uso não recomendado devido à baixa efetividade antiviral.
	Vimblastina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de vimblastina e toxicidade grave.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais de toxicidade, como alterações hematológicas, gastrointestinais e neuropatia.
	Voxilaprevir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de voxilaprevir.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os efeitos adversos.
AZITROMICINA	<b>CONTRAINDICADO</b>		
	Derivados Ergot	Risco aumentado de ergotismo agudo (náusea, vômito, isquemia vasospástica).	O uso concomitante é contraindicado.
	<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>		
	Digoxina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de digoxina e toxicidade (vômitos, arritmias cardíacas).	Monitorar as concentrações plasmática de digoxina antes e durante uso simultâneo. Reduzir a dose de digoxina de 15% a 30% ou ajustar conforme necessário.
Disopiramida	Pode resultar em um risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas graves.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG. Se prolongamento do intervalo QRS for superior a 25%, interromper a disopiramida. Se prolongamento do intervalo QT for superior a 25% com ectopia persistente, monitorar o paciente de perto e considerar a descontinuação da terapia com disopiramida.	

	INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
	Donepezila	Pode resultar em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
	Hidroxicloroquina	Pode resultar em um risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
	Lofexidina	Pode resultar em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
	Sinvastatina	Pode resultar em um risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise.	Caso seja clinicamente necessário o uso, iniciar com a dose mais baixa possível e monitorar os efeitos adversos da sinvastatina (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza).
	Varfarina	Pode resultar em um risco aumentado de sangramento.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar com maior frequência o RNI, devido aos riscos de sangramento. Se possível, substituir a azitromicina por clindamicina ou cefalexina.
<b>CONTRAINDICADO</b>			
CLOROQUINA	Mesoridazina	Pode resultar em maior risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares graves.	Uso contraindicado. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
	<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>		
	Cimetidina	Pode resultar em toxicidade de cloroquina (agitação, convulsões, parada cardíaca).	Recomenda-se monitorar a toxicidade da cloroquina (agitação, convulsões e parada cardíaca) e ajustar a dose de acordo. Sugere-se substituir por sucralfato, devido menor potencial em alterar a farmacocinética da cloroquina.
CLOROQUINA	Donepezila Gemifloxacino Halofantrina Isoflurano Hidroxicloroquina Lofexidina	Pode resultar em risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG e sinais/sintomas de toxicidade.
	<b>CONTRAINDICADO</b>		
HIDROXI CLOROQ	Bepiridil Cisaprida Dronedarona Mesoridazina	Pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	A hidroxicloroquina tem sido associada ao prolongamento do intervalo QT, contrações prematuras ventriculares e <i>torsades de pointes</i> . A coadministração de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT é contraindicada, pois podem ocorrer efeitos aditivos com risco de vida no intervalo QT, incluindo <i>torsades de pointes</i> .

INTERAÇÃO		EFEITO		MANEJO	
Pimozida Piperaquina Saquinavir Esparfloxacina Terfenadina Tioridazina Ziprasidona					
INTERAÇÕES GRAVES					
INTERAÇÃO		EFEITO		MANEJO	
Alfuzosina	Droperidol	Levomepromazina	Quinina	Pode resultar em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG. A coadministração de medicamentos que podem induzir arritmias cardíacas não é recomendada, pois pode ocasionar efeitos aditivos no intervalo QT, incluindo <i>torsades de pointes</i> , com risco de vida.
Amitriptilina	Ebastina	Lofexidina	Ranolazina		
Anagrelida	Eribulina	Lumefantrina	Rilpivirina		
Apomorfina	Eritromicina	Mefloquina	Risperidona		
Aripiprazol	Escitalopram	Metadona	Ritonavir		
Asenapina	Famotidina	Metronidazol	Sertindol		
Astemizol	Felbamato	Mifepristone	Sevoflurano		
Atazanavir	Fingolimod	Mizolastina	Solifenacina		
Azitromicina	Flecainida	Moricizine	Sorafenibe		
Bedaquilina	Fluconazol	Moxifloxacina	Sultoprida		
Buserelin	Fluoxetina	Nafarelina	Sunitinib		
Cetoconazol	Formoterol	Nelfinavir	Tacrolimo		
Ciclobenzaprina	Foscarnet	Nilotinibe	Tamoxifeno		
Ciprofloxacina	Fosfato de sódio	Norfloxacina	Telaprevir		
Citalopram	Fosfitoitoína	Octreotida	Telavancina		
Claritromicina	Galantamina	Ofloxacina	Telitromicina		
Clomipramina	Gatifloxacina	Olanzapina	Tetrabenazina		
Cloroquina	Gemifloxacina	Ondansetrona	Tizanidina		
Clorpromazina	Gonadorelina	Paliperidona	Tolterodina		
Clozapina	Goserelina	Paroxetina	Toremifeno		
Crizotinib	Granisetrona	Pasireotide	Trazodona		

# COVID - 19 CORONAVÍRUS

	INTERAÇÃO		EFEITO		MANEJO	
	Dabrafenibe Dasatinibe Degarelix Delamanida Desipramina Deslorelina Disopiramida Dofetilida Dolasetrona Domperidona Donepezila Doxepina	Halofantrina Haloperidol Hidroquinidina Histrelina Ibutilida Iloperidona Imipramina Itraconazol Ivabradina Lapatinibe Leuprolide Levofloxacina	Pazopanib Pentamidina Perfenazina Pipamperona Posaconazol Probucol Procainamida Proclorperazina Prometazina Propafenona Protriptilina Quinidina	Trimipramina Trióx. de Arsênio Triptorrelina Vandetanib Vardenafila Variconazol Vemurafenibe Venlafaxina Vilanterol Vinflunina Vorinostat Zotepina		
INTERFERON B 1b	Sem interações medicamentosas relatadas nas bases pesquisadas.					
LOPINAVIR- RITONAVIR	<b>CONTRAINDICADO</b>					
	Amiodarona	Pode resultar em um risco aumentado de toxicidade a amiodarona (hipotensão, bradicardia).		Devido à meia-vida longa da amiodarona, as interações medicamentosas podem persistir por semanas a meses após a descontinuação.		
	Astemizol	Pode resultar em cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca).		Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitoramento dos sinais e sintomas das alterações cardíacas por ECG.		

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Carbamazepina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina; diminuição e perda de atividade terapêutica ao RTV.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitoramento terapêutico da concentração de carbamazepina. E se necessário, ajuste posológico do RTV e carbamazepina.
Cisaprida	Pode resultar em cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca).	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitoramento dos sinais e sintomas das alterações cardíacas por ECG.
Cetoconazol	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de LPV/RTV, risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares com risco de vida, incluindo <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, não é recomendado exceder a dose de cetoconazol 200 mg/dia, recomenda-se o monitoramento dos sinais e sintomas das alterações cardíacas por ECG.
Colchicina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos, aumento da toxicidade da colchicina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o ajuste da dose da colchicina, mesmo sem alteração da função renal e hepática normal. O efeito residual do RTV é de 14 dias.
Efavirenz Nelfinavir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos, aumento da enzimas hepáticas e risco de prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se as monitorar as enzimas hepáticas e os efeitos adversos. Considerar alternativas terapêuticas e monitorar por ECG.
Lurasidona	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos do lurasidona.	A coadministração pode resultar em aumento significativos nos níveis de lurasidona, com risco potencial de reações adversas graves e fatal.
Maraviroque	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos do maraviroque.	Recomenda-se não usar se CrCl for inferior a 30 mL/min, quando superior, recomenda-se reduzir a dose para 150 mg, por via oral, 12/12h para adultos ou crianças acima de 40kg. 100mg, 12/12h entre 30 e 40kg, 75-80mg, 12/12h entre 20 e 30kg, e 50 mg, 12/12h entre 10 e 20kg.
Mesoridazina	Pode resultar em risco aumentado do prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Metilergonovina Metisergida	Pode aumentar o risco de toxicidade a metilergonovina e metisergida: náusea, vômito, isquemia vasoespástica.	Uso contraindicado. Caso seja necessário o uso, monitorar os efeitos adversos.
Pimozida Piperaquina	Pode resultar em risco aumentado do prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Quinidina	Pode aumentar o risco de cardiotoxicidade à quinidina, como arritmias ventriculares, hipotensão e insuficiência cardíaca.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG e níveis plasmáticos de quinidina.
Rifampicina	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de LPV/RTV e efetividade terapêutica.	A combinação pode levar a baixa efetividade antiviral e possível resistência ao LPV/RTV. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se 150mg a 300mg de rifampicina em dias alternados ou três vezes por semana. Risco de resistência bacteriana à rifampicina.
Romidepsin	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade do romidepsin.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais e sintomas de toxicidade do romidepsin.
Silodosina Talvapitan	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de silodosina e talvapitan.	Contraindicado.
Voriconazol	Pode resultar em redução dos níveis plasmáticos e eficácia do voriconazol.	A coadministração com altas doses de RTV (400 mg/12/12h) resulta em redução significativa das concentrações plasmáticas de voriconazol e, portanto, é contraindicada. Mesmo com doses baixas (100 mg, 12/12h) ocorre diminuição das concentrações plasmáticas de voriconazol e RTV e, portanto, deve ser evitada, a menos que seja determinado que o benefício potencial justifica o risco.
<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>		
Acalabrutinibe	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos do acalabrutinibe.	Caso o tempo de uso do RTV for de curto prazo interromper o uso do acalabrutinibe.
Ácido Fólico	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos do ácido fólico e hepatotoxicidade.	A coadministração deve ser evitada devido a inibição mútua do metabolismo.
Amiodarona	Pode resultar em um risco aumentado de toxicidade à amiodarona (hipotensão, bradicardia).	Devido à meia-vida longa da amiodarona, as interações medicamentosas podem persistir por semanas a meses após a descontinuação.
Anlodipino	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de anlodipino e efeitos como edema ou hipotensão.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se diminuir a dose de anlodipino em pelo menos 50% e monitorar os eventos adversos. Se ocorrerem eventos, considerar redução adicional ou a mudança para um bloqueador de canal de cálcio alternativo.
Atorvastatina	Pode resultar em um risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise.	Caso seja clinicamente necessário o uso, iniciar com a dose mais baixa possível de atorvastatina e monitorar os efeitos adversos da estatina (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza).

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Avanafil	Pode resultar em diminuição da depuração e aumento dos níveis plasmáticos de avanafil.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os efeitos adversos.
Azitromicina	Pode resultar no aumento de prolongamento do intervalo QT e de <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais e sintomas das alterações cardíacas por ECG.
Bepridil	Pode resultar em um risco aumentado de toxicidade ao abepridil (astenia, tontura, dor de cabeça, desconforto gastrointestinal e arritmias cardíacas).	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitoramento dos sinais e sintomas de toxicidade.
Boceprevir	Pode resultar em diminuição da eficácia de ambos os medicamentos.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o monitoramento da resposta ao tratamento do vírus da hepatite C.
Bosentana	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e toxicidade de bosentana.	Recomenda-se interromper a administração 36 h antes do início de LPV/RTV, após 10 dias o bosentana pode ser reiniciado 62,5mg/dia ou em dias alternados.
Bupropiona	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos bupropiona e hidroxibupropiona.	Caso seja clinicamente necessário o uso, as doses de bupropiona podem precisar ser aumentadas, não exceder a dose máxima.
Cabazitaxel	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de cabazitaxel.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se uma redução da dose de cabazitaxel em 25%.
Carbamazepina	Pode resultar em menor exposição ao lopinavir; aumento dos níveis séricos de carbamazepina e toxicidade.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se não usar diariamente LPV/RTV, reduzir a dose de carbamazepina em 25 a 50%.
Cetoconazol	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de cetoconazol e RTV, risco aumentado do prolongamento do intervalo QT, arritmias e <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG, não exceder doses superiores a 200mg/dia de cetoconazol.
Clomipramina	Pode resultar em risco aumentado do prolongamento do intervalo QT e em um risco aumentado de <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Ciclofosfamida	Pode resultar em aumento do risco de mucosite, infecções, neutropenia e infecção induzidas por quimioterapia.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se usar com cautela, monitorar os efeitos adversos induzidos pela quimioterapia ou considere terapia antirretroviral alternativa.
Ciclosporina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se reduzir a dose de ciclosporina para um quinto da dose, monitorar os eventos adversos e função renal.

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Darunavir	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos e efetividade do darunavir.	Uso não recomendado. Doses baixas de LPV/RTV podem diminuir significativamente a exposição ao dorunavir.
Delamanida	Pode resultar em risco aumentado do prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Digoxina	Pode resultar em concentrações aumentadas de digoxina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os níveis sérico de digoxina e eventos adversos, e reduzir a dose em 30% a 50% ou alternar a frequência de administração.
Docetaxel	Pode resultar em concentrações aumentadas de docetaxel e risco de toxicidade (anemia, diarreia, febre, leucopenia, trombocitopenia).	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se reduzir a dose do docetaxel em 50% e monitorar os efeitos adversos.
Donepezila	Pode resultar em risco aumentado do prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Fenitoína Fosfenitoína	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de LPV e fenitoína.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os níveis plasmáticos de fenitoína.
Fenobarbital	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de fenobarbital e RTV.	Caso seja necessário o uso, pode ser necessário um ajuste da dose de fenobarbital e pode ocorrer perda da atividade terapêutica do RTV.
Fentanil	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos e riscos de toxicidade de fentanil.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se usar com cautela pois pode resultar em depressão respiratória fatal. Monitorar os efeitos adversos.
Fluoxetina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de fluoxetina, prolongamento do intervalo QT e <i>torsades de pointes</i> .	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Glecaprevir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de glecaprevir e eventos adversos graves.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os eventos adversos.
Hidrocloroquina	Pode resultar em risco aumentado do prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Isavuconazole	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de isavuconazole e diminuição de lopinavir.	Uso não recomendado devido a perda da eficácia. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se o ajuste de dose.
Ivacaftor	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de ivacaftor	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se reduzir a dose para 150 mg/12/12h.
Lamotrigina	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de lamotrigina.	Considerar um anticonvulsivante alternativo. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se ajustar a dose e monitorar as concentrações plasmáticas.

INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
Lidocaína	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de lidocaína e potencial toxicidade.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar sinais e sintomas de toxicidade, como hipotensão, arritmias, confusão, constipação, náuseas de vômitos.
Metadona	Pode resultar em aumento da depuração da metadona e aumentar o risco de abstinência ao opioides.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar sinais e sintomas de abstinência e ajustar a dose da metadona.
Neratinib	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de neratinib e potencial toxicidade.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais e sintomas de toxicidade.
Nifedipino	Pode resultar em aumento do risco de hipotensão, bradicardia ou injúria renal aguda.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar a frequência cardíaca e pressão arterial. Se necessário reduzir 50% da dose do nifedipino.
Omeprazol	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos de omeprazol.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar a eficácia diminuída e considerar aumento da dose em pacientes sintomáticos. Evitar dose superior a 40mg.
Pravastatina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de pravastatina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se não exceder 40mg/dia e monitorar os efeitos adversos (dor muscular, sensibilidade ou fraqueza).
Prednisona	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de glicocorticoides e diminuição do cortisol plasmático, o que pode resultar no desenvolvimento da síndrome de Cushing.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais e sintomas de excesso de corticosteroide e avaliar os níveis plasmáticos de cortisol para ajuste da dose.
Quinidina Quinicardine	Pode resultar em risco aumentado de toxicidade como arritmia ventricular, hipotensão e exarcebação da insuficiência cardíaca.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os efeitos adversos e as alterações cardíacas por ECG.
Rifabutina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de rifabutina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os efeitos adversos e reduzir a dose de rifabutina em pelo menos 75% (300mg/dia), não exceder uma dose máxima de 150 mg em dias alternados ou 3 x semana.
Rivaroxabano	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de rivaroxabano.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os efeitos adversos e risco de sangramento.
Rosuvastatina	Pode resultar em um risco aumentado de miopatia, e rabdomiólise.	Caso seja clinicamente necessário o uso, usar a menor dose possível, não exceder 10mg/dia e monitorar os efeitos adversos.
Saquinavir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de saquinavir e prolongamento do intervalo QT.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar as alterações cardíacas por ECG.
Simeprevir	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de simeprevir.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os efeitos adversos.

	INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
	Tadalafil	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de tadalafil.	Em pacientes tratados para hipertensão pulmonar, interromper 24 horas antes de iniciar o LPV/RTV, aguardar 1 semana e reiniciar tadalafil 20mg/dia, se tolerado aumentar para 40md/dia. Caso seja necessário o uso simultâneo não exceder a dose de 10mg a cada 72h. Na hiperplasia prostática não exceder 20,5mg/dia.
	Telaprevir	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos e efetividade terapêutica do telaprevir.	Uso não recomendado devido a perda da efetividade terapêutica do teloprevir e virótica do LPV.
	Tipranavir	Pode resultar em diminuição dos níveis plasmáticos e efetividade terapêutica do LPV.	Uso não recomendado devido à baixa efetividade antiviral.
	Vimblastina	Pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de vimblastina e toxicidade grave.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar os sinais de toxicidade, como alterações hematológicas, gastrointestinais e neuropatia.
<b>NITAZOXANIDA</b>	Femprocumona Varfarina	Sem interações medicamentosas clinicamente relevantes.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitorar ou ajustar a dose.
<b>REMDESINIR</b>	<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>		
	Anfotericina	Pode resultar no aumento do risco de anemia e mielossupressão.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitoramento hematológico.
	Azatioprina.	Pode resultar em risco aumentado de mielotoxicidade induzida por azatioprina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitoramento hematológico.
	Varfarina	Pode resultar em alterações do tempo de protrombina (RNI).	Recomenda-se o monitoramento frequente do RNI durante e após o tratamento.
<b>RIBAVIRINA</b>	<b>CONTRAINDICADO</b>		
	Didanosina	Pode resultar em risco aumentado de toxicidade mitocondrial mediada por didanosina, resultando em acidose láctica fatal ou não fatal, insuficiência hepática fatal, neuropatia periférica ou pancreatite.	O uso concomitante deve ser realizado com cautela e somente se o benefício potencial exceder os riscos potenciais. Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitoramento clínico e laboratorial.

	INTERAÇÃO	EFEITO	MANEJO
	<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>		
	Abacavir Estavudina Zalcitabina	Pode resultar em acidose láctica fatal.	O uso concomitante deve ser realizado com cautela e somente se o benefício potencial exceder os riscos potenciais.
	Azatioprina.	Pode resultar em um risco aumentado de mielotoxicidade induzida por azatioprina.	Caso seja clinicamente necessário o uso, recomenda-se monitoramento hematológico, incluindo plaquetas, antes e durante o uso. Interromper uso da ribavarina se ocorrer pancitopenia.
	Varfarina	Pode resultar em alterações do tempo de protrombina (RNI). Risco de sangramento aumentado.	O uso concomitante pode levar a alterações nos valores de RNI. Recomenda-se o monitoramento frequente durante e após o tratamento.
TOCILIZUMABE	<b>INTERAÇÕES GRAVES</b>		
	Vacinas contra: Adenovírus Caxumba Cólera Dengue  Febre Amarela Influenza Pólio Rotavírus Rubéola Tuberculose-BCG Varicela	Diminuição da eficácia da imunização, provavelmente pela alteração da resposta imune celular.	O uso concomitante de vacinas vivas durante o tratamento com tocilizumab deve ser evitado.  Se possível, conclua as vacinas necessárias antes do início do tocilizumabe, especialmente em pacientes pediátricos ou idosos.
	Infliximabe	Aumento da imunossupressão e do risco de infecções.	O uso concomitante de tocilizumab com drogas antirreumáticas modificadoras de doenças, como antagonistas do fator de necrose (TNF), não foi estudado. No entanto, não é recomendada devido aumento da imunossupressão e risco de infecção grave.
	Tofacitinibe	Potencialização da imunossupressão.	O uso concomitante de tofacitinibe e um potente imunossupressor pode aumentar o risco de efeitos imunossupressores aditivos e não é recomendado.

**Tabela 10.** Reações adversas e manejo no uso de Plasma Convalescente.

REAÇÕES		MANEJO
PLASMA COVALESCENTE	Complicações infecciosas	Tratar de acordo com o patógeno <b>PREVENÇÃO:</b> Realizar triagem dos doadores (idade, peso, frequência de coleta, livre de critérios de diferimento e de acordo com requisitos e normas locais), testes laboratoriais (não reatividade de amostras de sangue para infecções transmitidas por transfusão, incluindo HIV, HBV, HCV, sífilis - para sangue total - e infecções transmitidas localmente usando testes sorológicos e / ou de ácido nucleico aprovados), consistentes com os requisitos locais para coleta de componentes sanguíneos para transfusão, remoção física de patógenos (nanofiltração) e métodos inativação por meio de técnicas químicas de acordo com as normas locais.
	Sobrecarga de volume	Descontinuar a transfusão e colocar o paciente em posição sentada. Diuréticos de ação rápida, como furosemida, devem ser utilizados via endovenosa. Manter aporte adequado de oxigênio, com máscara ou ventilação mecânica, se necessário. Em caso de edema agudo de pulmão, tomar medidas específicas adequadas (uso de nitratos, morfina, etc) <b>PREVENÇÃO:</b> Reduzir a taxa de infusão para 1 mL / kg por hora em pacientes suscetíveis. A administração de diuréticos pré e durante a transfusão pode ser útil.
	Reação febril não hemolítica	Descontinuar a transfusão, medicar o paciente com Paracetamol 750 mg e Meperidina, este último, caso o tremor seja intenso. <b>PREVENÇÃO:</b> Medidas profiláticas podem ser tomadas após o segundo episódio leve ou após o primeiro, desde que este tenha sido grave, utilizando Paracetamol 1 hora antes da transfusão.
	Reações anafiláticas	Descontinuar a transfusão imediatamente. Administrar Epinefrina aquosa 1:1000 na dose de 0,2-0,5 ml (0,2-0,5 mg), em injeção subcutânea ou intramuscular. Injeções podem ser repetidas a cada 15-30 min. Infundir grande quantidade de fluido endovenoso (salina, soluções colóides, expansores plasmáticos) para repor a perda do intravascular para os tecidos. Podem ser necessárias outras drogas vasopressoras (dopamina em altas doses, norepinefrina), se o paciente permanecer hipotenso, a despeito da epinefrina. A obstrução das vias aéreas pode ser causada por edema de laringe e hipofaringe ou broncoespasmo. É necessário fazer manutenção da permeabilidade e oxigenação, podendo ser necessária a intubação orotraqueal ou a traqueostomia. Broncoespasmo responde a epinefrina subcutânea ou terbutalina. A inalação de $\beta_2$ -adrenérgicos e a administração endovenosa de teofilina são efetivas para o broncoespasmo. Anti-histamínicos (anti H1 e H2) podem ser úteis como terapia adjuvante para o alívio de urticária, angioedema, prurido e cólicas gastrointestinais. Corticóides não são úteis para a reversão da obstrução respiratória ou choque.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sob hipótese nenhuma a transfusão deve ser reinstalada</b></li> </ul> <p><b>PREVENÇÃO:</b> Reações anafiláticas após transfusão de plasma podem ocorrer em pacientes com deficiência de IgA e anticorpos para IgA. Para esses pacientes, usar o plasma com deficiência de IgA.</p>
Reação urticariforme	<p>Descontinuar a transfusão. Mediar o paciente com anti-histamínico (Dexclorfeniramina 5 mg, preferencialmente por via parenteral - EV). O plasma coalescente pode ser reinstalado se a reação for branda.</p> <p><b>PREVENÇÃO:</b> A prevenção pode ser feita após o terceiro episódio leve ou após o primeiro, desde que este tenha sido grave, utilizando antihistamínico 1 h antes da transfusão.</p>
Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão	<p>Descontinuar a transfusão imediatamente. Reverter a hipoxemia com oxigenioterapia e ventilação mecânica, se necessário.</p> <p><b>PREVENÇÃO:</b> Deve-se dar preferência ao uso de plasma de doadores masculinos ou femininos que nunca estiveram grávidas, incluindo abortos.</p>

**Fonte:** (Epstein; Burnouf, 2020; Lozano *et al.*, 2015; Oliveira; Cozac, 2003; Silvergleid, 2020).

## 5. Referências

Ahsan, Waquar; Javed, Shamama; Bratty, Mohammed Al; Alhazmi, Hassan A.; Najmi, Asim. Treatment of SARS-CoV-2: how far have we reached?: How far have we reached?. **Drug Discoveries & Therapeutics**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 67-72, 30 abr. 2020. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA). <http://dx.doi.org/10.5582/ddt.2020.03008>.

Alexander, Bryan; Schooneveld, Trevor; Stohs, Erica; Marcelin, Jasmine; Bergman, Scott; Hankins, Richard. **Nebraska Medicine**. COVID-19 Antiviral and Pharmacotherapy Recommendations. Omaha, 17 de março de 2020.

Amsden, GW. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? **J Antimicrob Chemother**. 2005;55(1):10-21. doi:10.1093/jac/dkh519.

Arabi, YM; Hajeer, AH; Luke, T; *et al*. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERSCoV Infection, Saudi Arabia. **Emerg Infect Dis** 2016; 22:1554-61.

Arabi; YM; Shalhoub, S; Mandourah, Y; *et al*. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. **Clin Infect Dis** 2019; 25.

Beck, Bo Ram; Shin, Bonggun; Choi, Yoonjung; Park, Sungsoo; Kang, Keunsoo. 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**, [s.l.], v. 18, p. 784-790, 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.csbj.2020.03.025>.

Borba, MGS; Val, FDA; Sampaio, VS; *et al*. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) Interim Guidance: COVID-19 management UWMedicine 4/22/2020, V 2.4 Page 19.

Brigham Health. Brigham and Women's Hospital. Therapeutics and Clinical Trials. Boston, 6 de maio de 2020. Disponível em: <<https://covidprotocols.org/protocols/04-therapeutics-and-clinical-trials/>>. Acesso em: 09 de maio de 2020.

Cai, Q; Yang, M; Liu, D; *et al*. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study [published online March 18, 2020]. **Engineering**. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.

Cao, Bin; Wang, Yeming; Wen, Danning; Liu, Wen; Wang, Jingli; Fan, Guohui; Ruan, Lianguo; Song, Bin; Cai, Yanping; Wei, Ming. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], p. 1-13, 18 mar. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001282>.



Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545-8. 27. Cheng Y, Wong R, Soo YO, *et al.* Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44-6.

Centers for Disease Control and Prevention. Avigan, 2017. Disponível em: <[https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB\\_MI-aKnlwstzwv](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnlwstzwv)>. Acesso em 19 de maio de 2020a.

Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for Pharmacies during the Covid-19 Pandemic | CDC. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pharmacies.html>>. Acesso em: 19 de maio de 2020b.

Centers for Disease Control and Prevention. Groups at Higher Risk for Severe Illness. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020a. 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 de maio de 2020c.

Centers for Disease Control and Prevention. Older Adults. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020b. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>. Acesso em 16 de maio de 2020d.

Chan JF, Chan KH, Kao RY, *et al.* Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect* 2013; 67:606.

Chan JF, Yao Y, Yeung ML, *et al.* Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.

Chan, Kam Wa; Wong, Vivian Taam; Tang, Sydney Chi Wai. 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. : 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**, [s.l.], p. 1-26, 13 mar. 2020. World Scientific Pub Co Pte Lt. <http://dx.doi.org/10.1142/s0192415x20500378>.

Chen J, Lui D, Lui L, *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). **Journal of Zhejiang University** 2020.

Chen Jun, Liu Danping, Liu Li, Liu Ping, Xu Qingnian, Xia Lu, Ling Yun, Huang Dan, Song Shuli, Zhang Dandan, Qian Zhiping, Li Tao, Shen Yinzong, Lu Hongzhou. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2020, 49(2): 215-219.

Cheng, Y.; Wong, R.; Soo, Y. O. Y.; Wong, W. S.; Lee, C. K.; NG, M. H. L.; chan, P.; Wong, K. C.; Leung, C. B.; Cheng, G.. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious**



**Diseases**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 44-46, 23 dez. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>.

Choudhary, Renuka; Sharma, Anil K.; Choudhary, Renuka. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance.: trends, scope and relevance. **New Microbes And New Infections**, [s.l.], p. 1-12, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>.

Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;55:105923.

Conselho Federal de Farmácia. Guia para Estratificação de Risco de Suspeitos de Covid-19 e Delineamento de Cuidado Farmacêutico para Farmácias Comunitárias, 2020. Disponível em: <[http://covid19.cff.org.br/wp-content/uploads/2020/05/delineamento\\_versao3.pdf](http://covid19.cff.org.br/wp-content/uploads/2020/05/delineamento_versao3.pdf)>. Acesso em 19 de maio de 2020.

De Wit E, Feldmann F, Cronin J, *et al.* Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;13:1922083117.

Dong, Liying; Hu, Shasha; Gao, Jianjun. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Drug Discoveries & Therapeutics**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.58-60, 29 fev. 2020. International Research and Cooperation Association for Bio & Socio-Sciences Advancement (IRCA-BSSA). <http://dx.doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.

Duan K, Liu B, Li C, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;6:2004168117.

Duan K, Liu B, Li C, *et al.* The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. In. medRxiv - pre-publication (not peer reviewed); 2020.

Epstein, Jay; Burnouf, Thierry. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. **Vox Sanguinis**, [s.l.], p. 1-5, 22 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12939>.

Food and Drug Administration - FDA Consumer Articles. Pregnant? Breastfeeding? Better Drug Information Is Coming. Disponível em <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/pregnant-breastfeeding-better-drug-information-coming>. Acesso em 29 de março de 2020.

Gautret, Philippe; Lagier, Jean-christophe; Parola, Philippe; Hoang, van Thuan; Meddeb, Line; Mailhe, Morgane; Doudier, Barbara; Courjon, Johan; Giordanengo, Valérie; Vieira, Vera Esteves. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [s.l.], mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.



Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, 2020.

Gilead. Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus> (Accessed on February 02, 2020).

Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020;24:013056.

Grein, Jonathan; Ohmagari, Norio; Shin, Daniel; Diaz, George; Asperges, Erika; Castagna, Antonella; Feldt, Torsten; Green, Gary; Green, Margaret L.; Lescure, François-xavier. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], p. 1-10, 10 abr. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2007016>.

Guo, Yan-rong; Cao, Qing-dong; Hong, Zhong-si; Tan, Yuan-yang; Chen, Shou-deng; Jin, Hong-jun; Tan, Kai-sen; Wang, De-yun; Yan, Yan. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1-10, 13 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.

Hamilton, Keith *et al.* Penn Medicine. Penn Medicine Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection. Philadelphia, 2 de maio de 2020. Disponível em: <<http://www.uphs.upenn.edu/antibiotics/COVID19.html>>. Acesso em 08/05/2020.

Hart BJ, Dyal J, Postnikova E, *et al.* Interferon- $\beta$  and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol* 2014; 95:571.

Holshue, Michelle L.; DeBolt, Chas; Lindquist, Scott; Lofy, Kathy H.; Wiesman, John; Bruce, Hollianne; Spitters, Christopher; Ericson, Keith; Wilkerson, Sara; Tural, Ahmet. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 382, n. 10, p. 929-936, 5 mar. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001191>.

Hung, Ivan Fan-ngai *et al.* Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. **The Lancet**, [s.l.], p. 1-10, 8 maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31042-4).

infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv 2020:2020.04.07.20056424.

Jean, Shio-shin; Lee, Ping-ing; Hsueh, Po-ren. Treatment options for COVID-19: the reality and challenges: The reality and challenges. **Journal Of Microbiology, Immunology And Infection**, [s.l.], p. 1-38, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034>.



Kim, Arthur Y; Gandhi, Rajesh T. Coronavirus disease 2019 (COVID-10): Management in hospitalized adults. **UpToDate**. 2020. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults#>>. Acesso em 07/05/2020.

Klasco RK, editor. USP DI Drug Information for Health Care Professional [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson MICROMEDEX 1974-2006. [Cited 2020 Apr 5]. Available from: &lt;<http://www.periodicos.capes.gov.br>&gt;

Ko JH, Seok H, Cho SY, *et al*. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther* 2018;23:617-22.

Kupferschmidt, Kai (Berlim). Science. **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.

LEUNG, CHAR. "Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China." **Mechanisms of ageing and development**, vol. 188 111255. 27 Apr. 2020, doi:10.1016/j.mad.2020.111255. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184979/>. Acesso em 14 de maio de 2020.

Licciardi, Francesco; Giani, Teresa; Baldini, Letizia; Favalli, Ennio Giulio; Caporali, Roberto; Cimaz, Rolando. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. : a review from a highly affected country. **Pediatric Rheumatology**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 1-7, 22 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>.

Lozano, Miguel; Cid, Joan; Prowse, Chris; Mccullough, Jeffrey; Klein, Harvey G.; Aubuchon, James P. Pathogen inactivation or pathogen reduction: proposal for standardization of nomenclature: proposal for standardization of nomenclature. **Transfusion**, [s.l.], v. 55, n. 3, p. 690-690, 10 fev. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12996>.

Luo T, Na Y, Tan L, *et al*. The Possibility of Ribavirin in the Treatment of the Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. *China Pharmaceuticals* 2020; 29(5): 34-9

Mahevas M, Tran VT, Roumer M, *et al*. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. **BMJ**, 2020.

Marra LP, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, Oliveira Jr HA, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Atazanavir para COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/15/atazanavir-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em 27, abril de 2020.

Massachusetts General Hospital. COVID-19 Treatment Guidance. Versão 2.01. Boston, 11 de abril de 2020. Disponível em: <



<https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>>.

McIntosh, Kenneth. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. **UpToDate**. 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](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 08/05/2020.

Michigan Medicine. University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Ann Arbor, 15 de abril de 2020. Disponível em: <[http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult\\_guidelines/COVID-19-treatment.pdf](http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf)>.

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. – 1. Ed. - . Brasília: Ministério da Saúde, 2020a.

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 / Ministério da Saúde, Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação E Insumos Estratégicos Em Saúde, Departamento De Gestão E Incorporação De Tecnologias E Inovação Em Saúde. – Brasília, 2020b.

Mount Sinai. Mount Sinai Health System Treatment Guidelines for SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). Nova York, mar. 2020.

Mulangu, Sabue; Dodd, Lori E.; Davey, Richard T.; Mbaya, Olivier Tshiani; Proshan, Michael; Mukadi, Daniel; Manzo, Mariano Lusakibanza; Nzolo, Didier; Oloma, Antoine Tshomba; Ibanda, Augustin. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 381, n. 24, p.2293-2303, 12 dez. 2019. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1910993>.

National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponível em: <<https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>>. Acesso em 19 de maio de 2020a.

National Institutes of Health (NIH). Favipiravir combined with tocilizumab in the treatment of corona virus disease 2019. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?term=favipiravir&cond=covid&draw=2&rank=2>>. Acesso em 24 de março, 2020b.

National Institutes of Health (NIH). Various combination of protease inhibitors, oseltamivir, favipiravir, and chloroquin for treatment of COVID19: a randomized control trial (THDMS-COVID19). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299?term=favipiravir&cond=covid&draw=2&rank=1>>. Acesso em 24 de março, 2020c.



Oliveira LCO & Cozac APCNC. Reações transfusionais: Diagnóstico e tratamento. *Medicina*, Ribeirão Preto, 36: 431-438, abr./dez. 2003.

Organização Pan-Americana da Saúde. (2020). **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**. Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:COVID-19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:COVID-19&Itemid=875)>. Acesso em: 07/05/2020.

Ortiz-Martínez, Yeimer. Tocilizumab: a new opportunity in the possible therapeutic arsenal against covid-19: A new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], p. 1-2, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101678>.

Qiu, Haiyan; Wu, Junhua; Hong, Liang; Luo, Yunling; Song, Qifa; Chen, Dong. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. : an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], p. 1-8, mar. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30198-5).

Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. **JAMA**, 2020.

Rossignol JF, La Frazia S, Chiappa L, Ciucci A, Santoro MG. Thiazolidines, a new class of anti-influenza molecules targeting viral hemagglutinin at the post-translational level. *J Biol Chem*. 2009;284(43):29798–29808. doi:10.1074/jbc.M109.029470.

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Tratamentos farmacológicos para a doença de coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão. **JAMA**, 2020. Publicado online em 13 de abril de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.6019

Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Sci Transl Med**, 2017;9.

Sheahan, TP; Sims, AC; Leist, SR; Schäfer, A; Won, J; Brown, AJ; MONTGOMERY, AS; Hogg, A; Babusis, D; Clarke, MO; Spahn, JE; Bauer, L; Sellers, S; Porter, D; Feng, JY; Cihlar, T; Jordan, R; Denison, MR; Baric, RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. **Nat Commun**. 2020 Jan 10;11(1):222.

Silvergleid, Arthur J. Clinical use of plasma componentes. Uptodate. 5 de maio de 2020. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-plasma-components?sectionName=Convalescent%20plasma&topicRef=127429&anchor=H2769425999&source=see\\_link#H2769425999](https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-plasma-components?sectionName=Convalescent%20plasma&topicRef=127429&anchor=H2769425999&source=see_link#H2769425999)>. Acesso em 12/05/2020.

Simpson TF, Kovacs RJ, Steckler EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. *Cardiology* 2020. Disponível em: [www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to](http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to)



hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19. Acesso em: 09 de maio de 2020.

Soo YO, Cheng Y, Wong R, *et al.* Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing highdose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676-8.

Swinney, David C; Xia, Shuangluo. The discovery of medicines for rare diseases. **Future Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 6, n. 9, p. 987-1002, jun. 2014. Future Science Ltd. <http://dx.doi.org/10.4155/fmc.14.65>.

Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **BMJ**, 2020.

Tu, Yung-fang; Chien, Chian-shiu; Yarmishyn, Aliaksandr A.; Lin, Yi-ying; Luo, Yung-hung; Lin, Yi-tsung; Lai, Wei-yi; Yang, De-ming; Chou, Shih-jie; Yang, Yi-ping. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 7, p. 2657-2676, 10 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21072657>.

University of Washington. Infectious Diseases Education and Assessment. Tocilizumab (Actemra). Disponível em: <<https://covid.idea.medicine.uw.edu/page/treatment/drugs/tocilizumab>>. Acesso em 15/05/2020.

Wang M, Cao R, Zhang L, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro: *Cell Res*. Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.; 2020.

Wang, Bolin; LI, Ruobao; LU, Zhong; Huang, Yan. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis: evidence from meta-analysis. **Aging**, [s.l.], p. 6049-6057, 8 abr. 2020. **Impact Journals**, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.103000>.

Wang, M; Cao, R; Zhang, L; Yang, X; Liu, J; Xu, M; Shi, Z; Hu, Z; Zhong, W; Xiao, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Res**. 2020 Mar;30(3):269-271.

Wang, Manli; Cao, Ruiyuan; Zhang, Leike; Yang, Xinglou; Liu, Jia; Xu, Mingyue; Shi, Zhengli; Hu, Zhihong; Zhong, Wu; Xiao, Gengfu. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, [s.l.], v. 30, n. 3, p. 269-271, 4 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.

Wang, Yeming *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, [s.l.], v. 395, p. 1569-1578, 29 abr. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31022-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31022-9.pdf). Acesso em: 16 maio 2020.



World Health Organization (WHO). (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.

World Health Organization (WHO). jan.2020; BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico, Brasília, n.5, 13/03/2020b.

Xu X H, Mingfeng,Li, Tiantian,Sun, Wei,Wang, Dongsheng,Fu, Binqing,Zhou, Yonggang,Zheng, Xiaohu,Yang, Yun,Li, Xiuyong,Zhang, Xiaohua,Pan, Aijun,Wei, Haiming. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv:20200300026* 2020.

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clin Infect Dis** 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=32150618>.

Yavuz, Serap Şimşek; ÜNAL, Serhat. Antiviral treatment of COVID-19. **Turkish Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v. 50, n. -1, p. 611-619, 21 abr. 2020. The Scientific and Technological Research Council of Turkey. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2004-145>.

Zhang B, Liu S, Tan T, *et al.* Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARSCoV-2 **Infection. Chest** 2020.

Zhang, Xuhan; Song, Kaidi; Tong, Fei; Fei, Mingming; Guo, Hui; Lu, Zhaohui; Wang, Jinquan; Zheng, Changcheng. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. **Blood Advances**, [s.l.], v. 4, n. 7, p. 1307-1310, 3 abr. 2020. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907>.

Zheng Z, Peng F, Xu B, *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. **J Infect.** 2020;S0163-4453(20)30234-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021

Zhong, Han; Wang, Yan; Zhang, Zai-li; Liu, Yang-xi; LE, Ke-jia; CUI, Min; YU, Yue-tian; GU, Zhi-chun; Gao, Yuan; Lin, Hou-wen. 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: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacological Research**, [s.l.], p. 1-37, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104872>.

## 6. Equipe de elaboração

Angelita Cristine de Melo

Universidade Federal de São João Del-Rei

Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica

Grupo de pesquisa em Farmácia Clínica, Assistência Farmacêutica e Saúde Coletiva



Josélia Cintya Quintão Pena Frade  
Conselho Federal de Farmácia

Lays Pedrosa Santos  
Universidade Federal de São João Del-Rei

Ligiane de Lourdes da Silva  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Grupo de Pesquisa: GEPES - Grupo de Estudos e Pesquisas em Educação Superior  
e Farmacoepidemiologia

### **Revisão**

Murilo Caldas Queiroz  
Conselho Federal de Farmácia

Versão em Consulta Pública

