

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

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

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

Considerando que a manutenção do acompanhamento da comunidade científica dos resultados de estudos com medicamentos é de extrema relevância para atualizar periodicamente as orientações para o tratamento da **COVID-19**, que existem muitos medicamentos em teste, com muitos resultados sendo divulgados diariamente, e vários destes medicamentos têm sido promissores em testes de laboratório e por observação clínica, mesmo com muitos ensaios clínicos ainda em análise;

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

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

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

CORONAVÍRUS **COVID-19**

Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde, e que não existe, até o momento, outro tratamento eficaz disponível para a **COVID-19**;

Considerando a necessidade de orientar o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no âmbito do Sistema Único de Saúde pelos profissionais médicos;

Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da **COVID-19** no âmbito do Sistema Único de Saúde pelos médicos;

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

Considerando a necessidade de avaliação dos pacientes através de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do Sistema Único de Saúde;

Considerando que a prescrição de toda e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do médico e na valorização da relação médico-paciente que deve ser a mais próxima possível, com objetivo de oferecer o melhor tratamento disponível no momento.

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

Classificação dos sinais e sintomas

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

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação de tratamento conforme a Classificação dos Sinais e Sintomas

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

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

CORONAVÍRUS COVID-19

NOTAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: gravidez, retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (monitorar), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatrana (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Para pacientes adultos hospitalizados e com sinais de gravidade, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
12. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar antocoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispnéia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
13. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
14. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.
15. Investigar e tratar anemia.

CORONAVÍRUS

COVID-19

16. Zinco – Para pacientes adultos, considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
17. Monitorar o uso de anti-coagulantes.
18. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível); AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, D-dímero, DHL, troponina, CK-MB, vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
19. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.
20. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a realização de Eletrocardiograma no primeiro, terceiro e quinto dias do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina com associação eventual com azitromicina.
21. Cada comprimido de 250 mg de Difosfato de Cloroquina equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose máxima diária de cloroquina base não deve exceder 25 mg/Kg.

CORONAVÍRUS COVID-19

REFERÊNCIAS

1. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
2. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020)*. Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
4. BROWNING, David J. “Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine”. *In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. *Internet*, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas
5. CARLUCCI, Phillip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv preprint*. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>
6. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Medicine*, vol. 16(10), 2015, p.585-590. *Internet*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
7. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of*

CORONAVÍRUS COVID-19

- Zhejiang University, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
8. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
 9. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
 10. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
 11. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
 12. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
 13. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; *et al.* Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. *medRxiv preprint*, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
 14. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; *et al.* Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital

CORONAVÍRUS COVID-19

- morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv preprint*, publicado em maio – online. *Internet*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
15. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em março – online, 2020, 105938. *Internet*, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
16. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; *et al.* A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 18 (10), 2018, p. 1097–1107. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
17. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; *et al.* Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *Journal of General Virology*, vol. 82 (3), 2001, p. 623–30. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. *Internet*, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
19. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. *Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP*, nº 5, 2019, p.4-5. *Internet*, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>
20. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; *et al.* Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173–81. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>

CORONAVÍRUS COVID-19

21. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. *Material de Apresentação da Prevent Senior*. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
22. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. *The Centre for Evidence-Based Medicine*. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
23. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
24. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicado em março – online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
25. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, publicado em março – online, 2020. Internet, https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf
26. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). *Ensaio Clínicos*. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
27. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). *Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein*. Internet,

CORONAVÍRUS COVID-19

<https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>

28. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). *Clinical Trials*. Internet, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUIN&cntry=BR&draw=2&rank=3>
29. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv preprint*, publicado em maio - online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
30. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; *et al.* Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of Molecular Biology*, vol. 267 (3), 1997, p. 727–48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
31. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; *et al.* Low cost anti-retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, vol 52, 2004, p. 597–598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
32. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *medRxiv preprint*, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
33. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>

CORONAVÍRUS COVID-19

34. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; *et al.* *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 323, 2004, p. 264–68. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
35. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymothy A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
36. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. *Internet*, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
37. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
38. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, publicado em abril – *online*, 2020. *Internet*, https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
39. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, publicado *online*, 2019. *Internet*, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
40. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. *Internet*, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>

CORONAVÍRUS COVID-19

41. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; *et al.* Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. *Internet*, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
42. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
43. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*, publicado em maio – *online*, 2020. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
44. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; *et al.* Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol 5 (3), 2005, p. 184–88. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
45. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. *Internet*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
46. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; *et al.* Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, publicado em abril – *online*, 2020. *Internet*, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
47. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; *et al.* Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
48. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia

CORONAVÍRUS COVID-19

- (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>
49. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; *et al.* Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
50. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; *et al.* Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
51. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; *et al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836. *Internet*, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
52. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
53. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
54. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol 35 (3), 1996, p. 223–32. *Internet*, https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx
55. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; *et al.* Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of*

CORONAVÍRUS COVID-19

- General Virology, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. *Internet*, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
56. SILVA, Adriana P. R.; VITOLLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; *et al.* Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. *Internet*, https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&lng=en
57. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. *Internet*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
58. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443. *Internet*, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
59. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; *et al.* Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open–label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020. *Internet*, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
60. TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist’s Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020. *Internet*, https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
61. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, vol. 2 (1), 2005, p. 69.
62. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell*

CORONAVÍRUS COVID-19

- Research*, vol. 30, 2020, p. 269–271. *Internet*,
<https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
63. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; *et al.* Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 13 de março *online*, 2020. *Internet*,
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
64. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; *et al.* *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Disease*, publicado em março – *online*, 2020, *ciaa* 237. *Internet*,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
65. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv preprint*. *Internet*,
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
66. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*. Publicado em abril – *online*, 2020. *Internet*, <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
67. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; *et al.* *Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, publicado em abril - *online*, 2020, p. 1-12. *Internet*,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>