

Parecer técnico sumário: uso de cloroquina/hidroxicloroquina e azitromicina na terapia precoce da COVID-19

Comissão de Infectologia assessora da secretaria estadual de saúde do governo do estado do Maranhão

1) Autores:

Ana Cristina Rodrigues Saldanha¹, Bernardo Bastos Wittlin² Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo³, Elza Carolina Cruz Sousa Barros⁴, Eudes Alves Simões Neto⁵ e Mônica Elinor Alves Gama⁶

1. Infectologista e Profa Dra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA); 2. Infectologista do Hospital Universitário da UFMA; 3. Infectologista e Profa. Dra. da Universidade Federal do Maranhão; 4. Infectopediatra do Hospital Universitário da UFMA; 5. Infectologista e Prof. Esp. da Universidade Federal do Maranhão; 6. Pediatra e Profa. Dra. da Universidade Federal do Maranhão

2) Conflitos de interesse:

Os autores não declaram conflitos de interesse.

3) Contexto:

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 e identificada pela primeira vez em Wuhan, na província de Hubei, China, em dezembro de 2019. O primeiro caso no Brasil foi detectado em fevereiro de 2020. Em março de 2020, a OMS definiu o surto como pandemia. À elaboração do presente documento, há mais de 241.000 casos e 16.000 mortes confirmadas no Brasil.

Até o momento, não existe droga comprovadamente eficaz contra a doença. Inúmeros fármacos, incluindo alguns utilizados para outras condições médicas, estão sendo reposicionados e objetos de ensaios clínicos e estudos observacionais, dentre eles, a cloroquina e seu derivado hidroxicloroquina. Diversos países, incluindo o Brasil, liberaram seu uso como terapia experimental e/ou compassiva para pacientes graves.

4) Introdução:

A cloroquina/hidroxicloroquina (CQ/HCQ) é um medicamento antimalárico antigo, utilizado há décadas não apenas no tratamento da malária, como em doenças reumatológicas, devido às suas ações imunomodulatórias. Tem perfil de segurança conhecido no tratamento das populações afetadas pelas referidas doenças, sendo considerada uma droga relativamente segura nestas mesmas, sem dispensar determinadas precauções. Dentre os efeitos adversos de maior destaque, estão o aumento do intervalo QT (com risco de graves arritmias), retinopatia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, hemólise em indivíduos com deficiência de G6PD, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, entre outros.

Víriion Infectologia

Utilizando o acrônimo PICO para o levantamento dos estudos científicos que respondam à intervenção proposta, poderíamos expor a busca conforme as tabelas abaixo:

Tabela 1. Uso de CQ/HCQ na fase precoce da COVID-19.

População-alvo	Intervenção	Comparativo	Outcome (desfechos)
Pacientes, acima de 18 anos, que apresentem diagnóstico de COVID-19, estando nos primeiros 7 dias dos sintomas, com ou sem critérios de gravidade, com ou sem necessidade de internação	Hidroxicloroquina (dose: 1º dia: 400mg VO 12/12h; 2º - 5º dia: 400mg 1xd) ou Cloroquina (dose: 1º dia: 450mg VO 12/12h; 2º - 5º dia: 450mg 1xd) +/- Azitromicina (dose: 500mg VO 1xd por 5 dias)	Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, que receberam, preferencialmente, tratamento semelhante ao dos grupos expostos, a exceção da intervenção proposta	Mortes por COVID-19, necessidade de ventilação mecânica, <i>clearance</i> viral, tempo de internação hospitalar, melhora dos sintomas, melhora da imagem radiológica

Frisa-se que os estudos clínicos considerados a seguir encontram-se listados em revisões de evidências elaboradas pelo Ministério da Saúde e pela Organização Pan-Americana de Saúde. Desta forma, fiamo-nos nas estratégias de busca, seleção de estudos, bem como, nas análises de qualidade metodológica destes documentos oficiais.

5) Revisão histórica das evidências:

Estudos *in vitro* com células Vero E6 (de rins de macaco verde) demonstraram que a HCQ tem ação antiviral, provavelmente decorrente da inibição do transporte intracelular do vírus, ao alcalinizar o interior dos endossomos e, possivelmente, por inibição da glicosilação do receptor de entrada ACE2 pelo vírus¹. Outros estudos demonstraram atividade antiviral *in vitro* contra diversos vírus RNA, como HIV, vírus da raiva, ebola, Influenza, dengue, chikungunya, vírus das hepatite A e B^{2;3}. Já quando utilizada em modelos animais, a droga não demonstrou benefício para ebola⁴, Influenza A, SARS-CoV-1⁵ e chikungunya⁶, com efeito contrário e amplificação da infecção por este último. Em contraste, houve resultados favoráveis para ZIKV⁷ e gripe aviária⁸. Digno de nota, em estudo recente *preprint* (ainda não avaliado por pares), testando macacos experimentalmente infectados por SARS-CoV-2, nem a HCQ isolada, nem a combinação HCQ-AZM mostraram redução significativa da carga viral; ademais, em contraste com a inibição *in vitro* do vírus em células Vero E6, não se observou o mesmo efeito em modelo reconstituído de células de epitélio humano⁹.

Em março de 2020, um estudo clínico francês de Gautret et al.¹⁰, apresentado como “ensaio clínico não-randomizado” e aberto, despertou a atenção por mostrar significativo encurtamento de *clearance* viral nasal no 6º dia de doença, em pacientes que utilizaram HCQ (n=20; 57,1%), HCQ com azitromicina (n=6; 100%), comparado com o controle (n=16; 12,5%). Dentre as grandes limitações apontadas no estudo estão: amostra

Víriion Infectologia

reduzida aquém do cálculo projetado, perda de seguimento no grupo que fez uso de HCQ (incluiu 3 pacientes que foram para UTI), ausência de randomização, cegamento e placebo, além da definição dos controles (pacientes que se recusaram a tomar a droga e manejados em outro centro diferente do grupo com medicação). Em contraste, Molina et al.¹¹ reportaram uma série de 10 pacientes que utilizaram HCQ, 8 deles permanecendo com PCR em swab nasal positivo nos dias 5 a 6 de doença. A ausência de grupo controle e o reduzido número de pacientes estão entre as notórias limitações do estudo.

Em abril de 2020, Chen Z et al.¹² apresentaram um ensaio clínico, na condição de *preprint*, tendo 31 pacientes sido tratados com HCQ e 31 não. Demonstrou menor tempo para remissão da febre e da tosse (média de dias 2,2 vs 3,2, $p=0.0008$), além de melhora evolutiva das imagens de tomografia (80,6% vs 54,8%) no grupo que usou HCQ. Dentre as limitações apontadas no estudo: amostra relativamente pequena, falta de clareza quanto ao cegamento, ausência de placebo e ausência de descrição da gravidade basal entre os grupos para avaliar se eram comparáveis. Em outro ensaio clínico piloto, Chen J et al.¹³, comparando 15:15 pacientes, não encontraram diferenças significativas para negatificação de PCR de swab nasal, duração da hospitalização, remissão da febre e evolução radiológica. Pesquisadores concluíram que a dose padrão de HCQ não mostrou efeitos na melhora dos sintomas do paciente e na aceleração supressão virológica. Dentre as limitações deste último, destacam-se a amostras pequena, não-cegamento e ausência de placebo.

Em documento de revisões sistemáticas sumárias de 08/05/2020, a OPAS¹⁴ avaliou os estudos clínicos supracitados, num levantamento que reuniu 6 ensaios clínicos e 15 estudos observacionais envolvendo o uso de CQ/HCQ na COVID-19. A grande maioria dos estudos, segundo o documento, apresentou alto risco de vieses e muito baixo a baixo nível de certeza, a exceção do ensaio clínico de Silva Borba et al.¹⁵, classificado como baixo-moderado risco de vieses e moderado grau de certeza. Neste estudo, desenhado para comparar CQ em dose padrão com CQ em dose maior, como proposta por *guideline* chinês, houve elevada letalidade no último grupo (11 mortes), contraindicando dose maior.

Em maio de 2020, dois grandes estudos observacionais realizados nos EUA foram publicados. Geleris et al. publicaram uma coorte com 1446 pacientes, comparando pacientes que foram tratados ($n=811$ de 1376 incluídos) ou não com HCQ, com foco no desfecho composto de morte ou intubação orotraqueal. Pacientes tratados com HCQ estavam mais gravemente doentes no início do que aqueles que não receberam o medicamento. No geral, 346 pacientes evoluíram para os desfechos primários. Na análise dos dados brutos (não ajustada), os pacientes que receberam HCQ tiveram maior probabilidade de ter um evento relacionado ao desfecho primário do que os pacientes que não receberam HCQ ($HR = 2,37$; IC 95%: 1,84 a 3,02). Na análise ajustada, não houve associação significativa entre o uso de HCQ e o desfecho primário composto ($HR = 1,04$; IC95%: 0,82 a 1,32). Baseado nesses resultados, os autores informaram que a orientação clínica no centro médico que executou o estudo foi atualizada, e a recomendação de que pacientes com COVID-19 sejam tratados com HCQ foi removida. Contudo, os autores alertam que, devido ao desenho observacional, esses resultados não devem ser utilizados

Víriion Infectologia

RAZÃO SOCIAL: GURI – Serviços Médicos LTDA.

CNPJ 27.458.237/0001-77

AV 02 3000A Sala 909 Bairro Jaracaty – CEP 65076821 São Luís - MA

Víriion Infectologia

como regra para descartar os benefícios ou danos do tratamento com a HCQ. Por fim os autores concluem que os resultados desse estudo não apoiam o uso da HCQ no momento, fora dos ensaios clínicos randomizados em curso que avaliam sua eficácia.

Publicada por Rosenberg et al., outra coorte envolveu 1438 pacientes admitidos em 25 hospitais da região metropolitana de Nova Iorque. As exposições analisadas foram uso de HCQ com azitromicina, HCQ isolada, azitromicina isolada ou nada. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar, tendo como secundários a ocorrência de parada cardíaca e achados anormais no eletrocardiograma (arritmia ou prolongamento do intervalo QT). Após análise ajustada, incluindo para condições preexistentes e gravidade da doença, não foram encontradas diferenças significativas na mortalidade entre os pacientes que receberam HCQ + AZM (HR ajustado = 1,35 [IC 95%, 0,76-2,40]), apenas HCQ (HR ajustado = 1,08 [IC 95%, 0,63- 1,85]) ou AZM isolada (HR ajustado = 0,56 [IC 95%, 0,26-1,21]), em comparação com nenhum dos medicamentos (grupo controle). Achados anormais de ECG foram mais comuns entre os pacientes que receberam HCQ + AZM e HCQ isoladamente. No entanto, em modelos de regressão logística, não houve diferenças significativas entre os grupos. Em relação às paradas cardíacas, estas foram mais frequentes em pacientes que receberam HCQ + AZM, em comparação com pacientes que não receberam nenhum medicamento, mesmo após análise ajustada (OR 2,13 [IC 95%, 1,12-4,05]). Os autores concluem, a partir dos resultados obtidos, que o tratamento com HCQ, AZM, ou ambos (HCQ + AZM), em comparação com nenhum dos tratamentos, não foi significativamente associado a diferenças na mortalidade hospitalar. No entanto, alertam que a interpretação desses achados pode ser limitada pelo desenho observacional utilizado.

Ensejando alerta, um estudo¹⁶ avaliou alterações do intervalo QT e eventos arrítmicos em 251 pacientes com COVID-19 tratados com HCQ-AZM. Prolongamento do QT ocorreu em paralelo com exposição às drogas, havendo encurtamento incompleto mesmo após cessão. Prolongamento extremo de QT > 500ms, um marcador de alto risco, ocorreu em 23% dos pacientes. Um paciente desenvolveu taquicardia ventricular polimórfica, necessitando cardioversão de emergência e 7 pacientes necessitaram término prematuro da terapia. Os autores concluíram que a combinação HCQ-AZM prolonga significativamente o intervalo QT, com risco de evolução para torsades de pointes e morte.

Com foco no tratamento em fases mais precoces da doença, um estudo observacional de Million et al.¹⁷, do mesmo grupo francês de Raoult D., foi publicado e envolveu 1061 pacientes que fizeram uso de HCQ + AZM em fase mais precoce da doença. Foi realizada estratégia de testagem massiva com RT-PCR para inclusão no estudo, sendo incluídos 56 pacientes assintomáticos, contactantes de casos confirmados. A média de idade foi de 43,6 anos, média do início dos sintomas e primeira dose de 6,4 dias e 95% dos pacientes tinham à entrada score de NEWS baixo (baixa gravidade). Do total, 47 (4,4%) apresentaram carreamento viral prolongado, 46 (4,3%) evoluíram de forma clinicamente desfavorável e 8 morreram (0,75%); 2,3% reportaram sintomas leves. Os autores concluem que utilizado em fase mais precoce, o esquema é seguro e se associou à baixa mortalidade. Dentre as principais limitações deste estudo está a ausência

Víriion Infectologia

RAZÃO SOCIAL: GURI – Serviços Médicos LTDA.

CNPJ 27.458.237/0001-77

AV 02 3000A Sala 909 Bairro Jaracaty – CEP 65076821 São Luís - MA

Víriion Infectologia

de grupo controle, o que limita sobremaneira conclusões sobre benefício do tratamento. Por sua vez, um ensaio clínico aberto chinês de Tang et al.¹⁸ envolveu 150 pacientes, randomizados para uso e não uso de HCQ. A maior parte (99%) apresentava sintomas leves a moderados à entrada, sendo a média de tempo entre o início de sintomas e randomização de 16,6 dias. O desfecho primário foi conversão negativa (RT-PCR) no 28º dia, não sendo observada diferença significativa entre os grupos (85,4% vs. 81,3%). Dentre as limitações deste, estão: a amostra reduzida, o não cegamento e não uso de placebo, a ausência de testagem mais precoce para conversão negativa e a ausência de avaliação de desfechos clínicos.

Em carta ao editor, Konig et al.¹⁹, baseados em dados do COVID-19 Global Rheumatology Alliance registry, reportaram dados de 121 pacientes portadores de doenças reumatológicas infectados por SARS-CoV-2 que já faziam uso basal de HCQ. Destes, 49,6% necessitaram de internação. Entre 80 pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico com COVID-19, não houve diferença significativa na frequência de hospitalização e necessidade de suporte ventilatório entre os que faziam e não faziam uso prévio de HCQ. Outro estudo²⁰ utilizando grande banco de dados de Israel envolvendo 14.520 testados para SARS-CoV-2, não se observou diferenças em termos de taxas de uso de HCQ e colchicina, levantando dúvidas acerca do papel protetivo destas medicações. Entre as limitações, estão o fato de serem dados secundários, incluindo a impossibilidade de saber a indicação, dose e duração do uso das drogas.

No que tange à azitromicina, a hipótese de sua utilidade apoia-se em suas ações imunomodulatórias e possíveis efeitos antivirais *in vitro*. No entanto, há uma escassez de estudos clínicos que a avaliem no contexto da COVID-19, a exemplo do estudo limitado de Gautret et al.¹⁰. Em estudo de coorte envolvendo pacientes com MERS, não houve encurtamento de *clearance* viral e redução da mortalidade²¹.

6) Discussão/Justificativa:

Como sabido, a maior parte dos fármacos cuja ação benéfica é sugerida por estudos *in vitro*, ao cabo de estudos clínicos, mostram-se falhos e não são empregados na prática médica. No caso específico da CQ/HCQ para SARS-CoV-2, mesmo sua ação antiviral *in vitro* e em modelos animais vem sendo questionada por estudo previamente citado. Estudos clínicos que sugeriram benefício para uso de CQ/HCQ na COVID-19 apresentam nível baixo/muito baixo de certeza, com alto risco de vieses. Estudos com resultados que sugerem ausência de benefício vem se acumulando mais recentemente, muitos dos quais também com limitações metodológicas. Destacam-se os dois grandes estudos de coorte realizados nos EUA, ambos com grande poder estatístico, a sugerir a ausência de efeito positivo da droga em pacientes hospitalizados. Merece alerta o aumento de paradas cardíacas com uso de HCQ/AZM numa destas coortes e a observação de prolongamento significativo de QT em outro estudo. Com base nas evidências expostas, não se pode inferir ação benéfica da CQ/HCQ na prevenção e tratamento de qualquer fase da COVID-19. As evidências são, até a presente data, mais desfavoráveis que favoráveis, em que pese a necessidade de mais estudos que permitam conclusões definitivas, especialmente ensaios clínicos bem desenhados. A COVID-19 ainda se encontra no rol de doenças virais sem tratamento medicamentoso específico, muitas delas com formas

Víriion Infectologia

RAZÃO SOCIAL: GURI – Serviços Médicos LTDA.

CNPJ 27.458.237/0001-77

AV 02 3000A Sala 909 Bairro Jaracaty – CEP 65076821 São Luís - MA

Víriion Infectologia

graves, letais ou complicações ominosas, a exemplo da dengue, zika, chikungunya, febre amarela, ebola, entre diversas outras.

Frisa-se que a maioria dos estudos não avaliou, até aqui, o emprego da droga em fases mais precoces da doença. A suposição de que a ação antiviral de uma droga tenha maior impacto clínico quando usada nos primeiros dias de sintomas, num momento de grande replicação viral, é plausível e encontra eco em outras infecções virais, como naquelas por herpes simples, varicela-zoster e Influenza. Contudo, isto não é um alibi que inverta a lógica científica e favoreça a indicação “até que se prove o contrário”: o ônus da demonstração recai sobre estudos que comprovem a eficácia. Ademais, estudos observacionais recentes, supracitados, desfavorecem a hipótese de que pacientes já em uso de HCQ estejam protegidos da infecção e evolução para gravidade.

A indicação indiscriminada de CQ/HCQ para todos os casos de COVID-19, acarretaria uso massivo da droga na população. Ao incluir todos os casos leves, considerando que a grande maioria não evolui para gravidade, os riscos da droga podem sobrepujar os já incertos benefícios. Por não ser inócua, salienta-se os riscos (em especial, arritmia grave) que podem ocorrer em uma população com perfil de riscos distinto daquelas que são tratadas com a mesma droga para outras condições – idade avançada, doenças cardiovasculares e uso concomitante de outras drogas que aumentam intervalo QT (p.ex. azitromicina) e estado grave/crítico. Portanto, não se pode extrapolar a experiência de uso limitada a determinadas condições patológicas para a nova população. Além disso, uma eventual indicação precoce de CQ/HCQ enseja uma ainda maior necessidade de realização de testes confirmatórios. De outro modo, haverá prescrição irracional para condições outras que não COVID-19, dada a inespecificidade de muitos dos sintomas, expondo populações a efeitos colaterais sem indicação.

Finalmente, salienta-se que as mais importantes entidades médicas e científicas, nacionais e internacionais (sociedades médicas, instituições de pesquisa, órgãos sanitários e governamentais, editoriais de revistas científicas e hospitais universitários), até o momento, NÃO recomendam expressamente o uso da CQ/HCQ de rotina para pacientes com COVID-19 fora de estudos experimentais, entre as quais: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Associação de Medicina Intensiva Brasileira²², Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI)²³, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)²⁴, Infectious Diseases Society of America (IDSA)²⁵, US Food and Drug Administration (FDA)²⁶ e National Institutes of Health (NIH)²⁷, entre diversos outros.

7) **Recomendação:**

Pelo exposto acima, NÃO recomendamos formalmente o uso de cloroquina/hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina, para casos confirmados de COVID-19 que apresentem sintomas leves e em fase precoce. Ademais, face às evidências mais recentes, deliberamos a retirada da recomendação para uso da mesma em protocolo para pacientes internados. Estabelecemos pois que, em qualquer fase da doença, o uso torna-se OPCIONAL: compete ao médico a decisão de prescrevê-la, de forma responsável, individualizada e compartilhada com o paciente, mediante termo de

Víriion Infectologia

RAZÃO SOCIAL: GURI – Serviços Médicos LTDA.

CNPJ 27.458.237/0001-77

AV 02 3000A Sala 909 Bairro Jaracaty – CEP 65076821 São Luís - MA

Víriion Infectologia

consentimento. Uma vez prescrevendo, é dever ético do médico expor ao paciente de forma clara as incertezas científicas, isto é, informá-lo da ausência de eficácia comprovada, bem como seus potenciais efeitos colaterais. Desta forma, nos posicionamos contra a elaboração de “kits” de tratamento para COVID-19, sob pena de causar a impressão para médicos e usuários de que há um tratamento de eficácia comprovada, ou mesmo uma cura, desencadeando uma corrida às unidades de saúde.

8) Considerações finais

Estamos diante de uma pandemia sem precedentes na História moderna, que já atingiu a marca de centenas de milhares de mortes no mundo e dezena de milhares no Brasil. Como grupo de médicos infectologistas, estamos atuando direta e indiretamente no atendimento aos pacientes com COVID-19, em todos os níveis de atenção (primária, urgência e hospitalar especializada). É sob esta condição que enxergamos a necessidade de respostas urgentes para a população. Enfatizamos a necessidade de distanciamento social, a única medida por ora comprovadamente eficaz para reduzir casos e mortes. Enfatizamos a necessidade de ampliar a testagem e fortalecer a rede assistencial, em todos os níveis de atenção, a fim de identificar os casos, prescrever medidas de isolamento, monitorar sinais precoces de agravamento e ampliar a oferta de leitos. A despeito da emergência global, a adoção de medidas terapêuticas não dispensa preceitos mínimos da medicina baseada em evidência. A ciência não é supérflua neste momento, senão o meio que, por excelência, é capaz de dar as respostas urgentes e necessárias; do contrário, sob pena de serem preconizadas medidas danosas e ilusórias à população e desviar o foco dos esforços necessários. Não à toa, centenas de estudos estão sendo semanalmente publicados em todo o mundo. O conhecimento médico que pretende ser alçado à recomendação deve se basear em dados e estudos, e não em depoimentos de experiência pessoal, divulgados por canais informais.

Nota final: Face à produção contínua de novas evidências, novas recomendações poderão ser atualizadas a qualquer momento.

Referências:

- ¹ LIU, J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discov**, v. 6, p. 16, 2020. ISSN 2056-5968. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194981> >.
- ² TOURET, F.; DE LAMBALLERIE, X. Of chloroquine and COVID-19. **Antiviral Res**, v. 177, p. 104762, 05 2020. ISSN 1872-9096. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32147496> >.
- ³ DEVAUX, C. A. et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? **Int J Antimicrob Agents**, p. 105938, Mar 2020. ISSN 1872-7913. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171740> >.

Vírión Infectologia

- 4 FALZARANO, D. et al. Lack of protection against ebola virus from chloroquine in mice and hamsters. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 6, p. 1065-7, Jun 2015. ISSN 1080-6059. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25988934> >.
- 5 BARNARD, D. L. et al. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. **Antivir Chem Chemother**, v. 17, n. 5, p. 275-84, 2006. ISSN 0956-3202. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17176632> >.
- 6 ROQUES, P. et al. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. **Viruses**, v. 10, n. 5, 05 2018. ISSN 1999-4915. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772762> >.
- 7 LI, C. et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. **EBioMedicine**, v. 24, p. 189-194, Oct 2017. ISSN 2352-3964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29033372> >.
- 8 YAN, Y. et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. **Cell Res**, v. 23, n. 2, p. 300-2, Feb 2013. ISSN 1748-7838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23208422> >.
- 9 AL., M. E. **Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates**: Nature Science - under review 2020.
- 10 AL., G. E. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial**: International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 2020.
- 11 AL., M. E. **No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection**: Médecine et Maladies Infectieuses (2020) 2020.
- 12 AL., C. E. **Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial**. medRxiv - preprint 2020.
- 13 AL., C. J. E. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19)**: J Zhejiang Univ (Med Sci). 49 Issue (1): 0-0 2020.
- 14 **Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews - May 8, 2020**. Pan-American Health Organization (PAHO) 2020.
- 15 AL., S. B. E. **Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus**

Vírión Infectologia

RAZÃO SOCIAL: GURI – Serviços Médicos LTDA.

CNPJ 27.458.237/0001-77

AV 02 3000A Sala 909 Bairro Jaracaty – CEP 65076821 São Luís - MA

Vírião Infectologia

(SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial: MedRxiv - preprint 2020.

16 CHORIN, E. et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. **Heart Rhythm**, May 2020. ISSN 1556-3871. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407884> >.

17 MILLION, M. et al. Full-length title: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. **Travel Med Infect Dis**, p. 101738, May 2020. ISSN 1873-0442. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387409> >.

18 TANG, W. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **BMJ**, v. 369, p. m1849, May 2020. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409561> >.

19 KONIG, M. F. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. **Ann Rheum Dis**, May 2020. ISSN 1468-2060. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381561> >.

20 GENDELMAN, O. et al. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. **Autoimmun Rev**, p. 102566, May 2020. ISSN 1873-0183. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32380315> >.

21 ARABI, Y. M. et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. **Int J Infect Dis**, v. 81, p. 184-190, Apr 2019. ISSN 1878-3511. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30690213> >.

22 **Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 18 de maio. 2020.**

23 **Parecer Científico da Sociedade Brasileira de Imunologia (SBI) sobre a utilização da Cloroquina/Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 - 18 de maio. 2020.**

24 **Fundação Oswaldo Cruz - Nota Técnica - Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. 2020.**

Vírión Infectologia

- 25 **Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.** Last updated April 21, 2020 at 12:22 PM EDT and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines 2020.
- 26 **U.S. Food & Drugs Administration: Hydroxychloroquine or Chloroquine for COVID-19: Drug Safety Communication - FDA Cautions Against Use Outside of the Hospital Setting or a Clinical Trial Due to Risk of Heart Rhythm Problems - 24 de abril. 2020.**
- 27 **National Institutes of Health - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020.**

Vírión Infectologia

RAZÃO SOCIAL: GURI – Serviços Médicos LTDA.

CNPJ 27.458.237/0001-77

AV 02 3000A Sala 909 Bairro Jaracaty – CEP 65076821 São Luís - MA