

**Uso *off label* de antimaláricos em pacientes portadores de covid-19**

**Off label use of antimalarials in covid-19 patients**

**Uso de antimaláricos fuera de la etiqueta en pacientes con covid 19**

Recebido: 05/04/2020 | Revisado: 07/04/2020 | Aceito: 21/04/2020 | Publicado: 21/04/2020

**Erivan de Souza Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0102-5475>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: [erivan@edu.unifor.br](mailto:erivan@edu.unifor.br)

**Marcela Feitosa Matos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4256-8097>

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: [marcelafeitosaa@gmail.com](mailto:marcelafeitosaa@gmail.com)

**Olga Samara Silva Cavalcante**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4497-3627>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: [olgasamarasc@hotmail.com](mailto:olgasamarasc@hotmail.com)

**Arlandia Cristina Lima Nobre de Morais**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-8546>

Universidade de Fortaleza, Brasil

E-mail: [arlandia@unifor.br](mailto:arlandia@unifor.br)

**Resumo**

Este trabalho teve como objetivo verificar o nível de evidência científica sobre o uso *off label* da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento dos pacientes com a covid-19 em produções científicas publicadas em revistas internacionais de renome. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório, com abordagem qualitativa. Para compor o corpus de análise final foram selecionados 5 artigos que atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos para o estudo. Através dos trabalhos destacados nesse artigo é possível observar que os medicamentos em estudo possuem resultados promissores contra a covid-19 e podem ajudar a impedir a progressão da doença para um estado crítico. Foi observado que houve reações adversas consideradas leves em dois pacientes em tratamento com a hidroxicloroquina,

mas nenhum efeito colateral considerado grave. É recomendado cautela na utilização desses medicamentos, uma vez que podem causar efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Cloroquina; Coronavírus; Hidroxicloroquina; Tratamento.

### **Abstract**

This study aimed to verify the level of scientific evidence on the off label use of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of patients with covid-19 in scientific productions published in renowned international journals. It is an integrative literature review, of an exploratory nature, with a qualitative approach. To compose the corpus of final analysis, 5 articles were selected that met the eligibility criteria established for the study. Through the works highlighted in this article, it is possible to observe that the drugs under study have promising results against covid-19 and can help prevent the progression of the disease to a critical state. It was observed that there were adverse reactions considered mild in two patients being treated with hydroxychloroquine, but no side effects considered serious. Caution is recommended when using these drugs, as they can cause adverse effects.

**Keywords:** Chloroquine; Coronavirus; Hydroxychloroquine; Treatment.

### **Resumen**

Este trabajo tiene por objetivo verificar el nivel de evidencia científica sobre el uso fuera de etiqueta de cloroquina e hidroxicloroquina para el tratamiento de pacientes con covid-19 en producciones científicas publicadas en reconocidas revistas internacionales. Es una revisión de literatura integradora, de naturaleza exploratoria, con un enfoque cualitativo. Para componer el corpus de análisis final, se seleccionaron 5 artículos que cumplían con los criterios de elegibilidad establecidos para el estudio. A través de los trabajos destacados en este artículo, es posible observar que los medicamentos en estudio tienen resultados prometedores contra covid-19 y pueden ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad a un estado crítico. Se observó que hubo reacciones adversas consideradas leves en dos pacientes tratados con hidroxicloroquina, pero ningún efecto secundario se consideró grave. Se recomienda precaución al usar estos medicamentos, ya que pueden causar efectos adversos.

**Palabras clave:** Cloroquina; Coronavirus; Hidroxicloroquina; Tratamiento.

### **1. Introdução**

A covid-19 (doença de coronavírus) foi descoberta em dezembro de 2019 em Wuhan,

China (Zhang et al., 2020; Oliveira & Morais, 2020). Desde então, está ameaçando seriamente a saúde global e em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou uma pandemia (OPAS, 2020). Essa doença é causada pelo agente etiológico denominado de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Camacho et al., 2020).

Os casos de covid-19 têm aumentado cada vez mais, atualmente são 2.329.539 casos confirmados mundialmente, sendo 1.573.593 casos ativos, 595.229 casos recuperados e 160.717 casos fatais, até o dia 19 de abril de 2020 (Bing, 2020). Estima-se que esse aumento na mortalidade se deve principalmente pelo fato do vírus causar dificuldade respiratória aguda grave (Driggin et al., 2020).

Diversas pesquisas publicadas recentemente reportaram que o SARS-CoV-2 se liga às células alvo dos hospedeiros através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o que facilita a sua entrada e replicação (Driggin et al., 2020; Zhang et al., 2020).

Cabe destacar que no estudo realizado por pesquisadores do Instituto Leônidas & Maria Deane (ILMD/Fiocruz Amazônia) na região Norte do Brasil, foi descoberto que o SARS-CoV-2 já sofreu nove mutações em relação à amostra original de Wuhan na China (Fiocruz, 2020). Fang, KaraKiulakis & Roth (2020) ressaltaram que as comorbidades mais prevalentes nos pacientes diagnosticados com a covid-19 são doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão e diabetes.

Desta forma, pela necessidade de uma terapia eficaz no tratamento desses pacientes, em 27 de março de 2020 o Ministério da Saúde liberou o uso da cloroquina e hidroxicloroquina (medicamentos desenvolvidos para o tratamento da malária) como terapia adjuvante (considerando que esses fármacos podem inibir a replicação de SARS-CoV) no tratamento de formas graves da covid-19 em pacientes hospitalizados (Ministério da Saúde, 2020). Ressalta-se que muitas drogas têm sido testadas para o tratamento da covid-19 (Fang, KaraKiulakis & Roth, 2020).

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo verificar o nível de evidência científica sobre o uso *off label* (uso diferente do aprovado em bula pela autoridade sanitária competente), da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) em produções científicas que abordassem estudos clínicos e/ou não clínicos sobre a utilização desses medicamentos para o tratamento dos pacientes com a covid-19 publicados em revistas internacionais de renome.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório, com

abordagem qualitativa, realizada em abril de 2020. Conforme as etapas sugeridas por Whitemore & Knafl (2005), são elas: Identificação do problema e objetivos, elaboração das perguntas norteadoras, busca na literatura, avaliação dos dados, análise e síntese de dados, discussão e apresentação dos resultados.

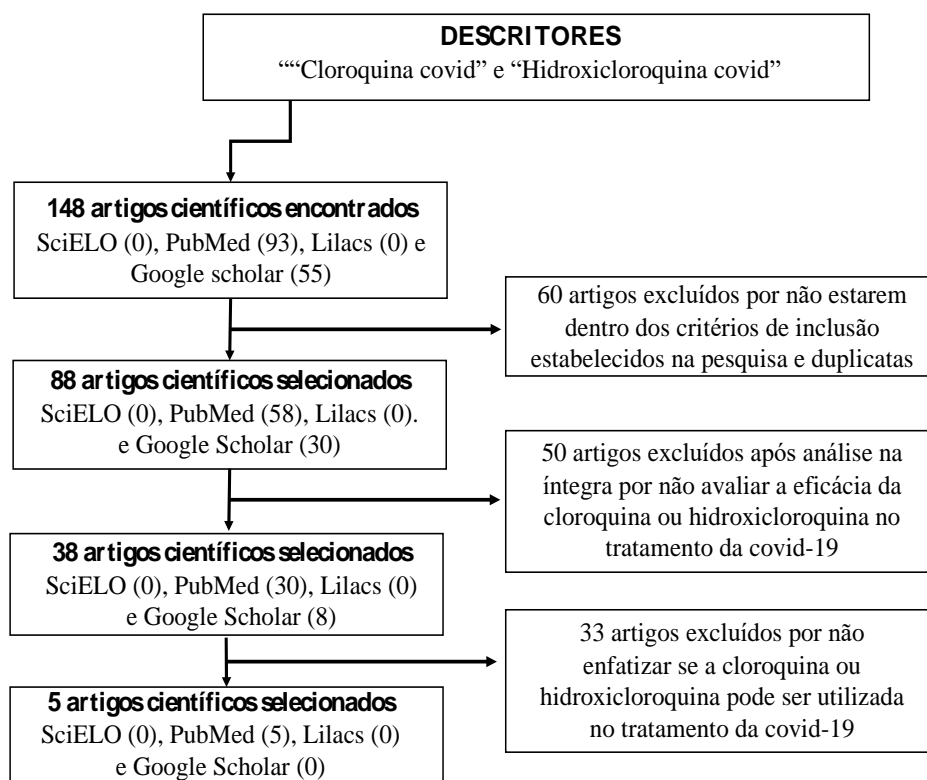
As perguntas norteadoras de investigação utilizadas foram: “A cloroquina ou hidroxicloroquina possuem eficácia no tratamento da covid-19?” e “Os pacientes que fizeram o uso da cloroquina ou hidroxicloroquina foram curados da covid-19?”.

Para a busca na literatura utilizou-se os bancos de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), PubMed, Lilacs e Google Scholar. Os descritores utilizados foram: “Cloroquina covid” e “Hidroxicloroquina covid”.

Os critérios de inclusão considerados foram: artigos disponíveis nas bases de dados escolhidas de acesso público, escritos no idioma português (Brasil) e inglês, disponíveis *on-line* e na íntegra, e indexados entre o período de dezembro de 2019 a abril de 2020 que abordassem os resultados de estudos clínicos e/ou não clínicos sobre o uso da cloroquina e/ou hidroxicloroquina para o tratamento dos pacientes com a covid-19. Os resultados considerados foram as respostas aos medicamentos, os clínicos e laboratoriais dos pacientes. Foram excluídos os artigos de revisões bibliográficas e os estudos que não estivessem em conformidade com os critérios de elegibilidade estabelecidos.

Após o levantamento preliminar nas bases de dados através dos descritores, foram encontrados no total 148 artigos. Nesta etapa, após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os artigos repetidos em mais de uma base de dados e as publicações que não estivessem relacionadas à temática proposta nesta revisão, conforme a Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma para a seleção dos artigos.



**Fonte:** Dados da pesquisa, Fortaleza, 2020.

Como pode ser visto na Figura 1, houve um processo de seleção dos artigos para atender os critérios de elegibilidade e inelegibilidade estabelecidos na pesquisa. Assim, foram selecionados 5 artigos para compor a presente revisão integrativa.

Mediante a leitura completa dos textos foi possível destacar as variáveis que permitiram extrair as principais informações dos artigos, desta forma, foi elaborado uma tabela contendo dados característicos quanto ao autor/ano, título, objetivos e conclusões dos estudos, para facilitar a compreensão dos resultados.

### 3. Resultados e Discussão

Na Tabela 1 é possível observar os trabalhos publicados que abordavam o uso da CQ e/ou HCQ para o tratamento contra a covid-19.

**Tabela 1.** Trabalhos publicados sobre os efeitos da CQ e/ou HCQ contra a covid-19.

Autor e ano	Título	Objetivo	Conclusões
Chen et al. (2020)	Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial.	Investigar a eficiência do HCQ em pacientes com COVID-19.	Os resultados deste estudo revelaram que, após 5 dias de tratamento com HCQ, os sintomas dos pacientes com a covid-19 foram significativamente aliviados, manifestando uma diminuição no tempo de recuperação de tosse e febre. O potencial do HCQ no tratamento da covid-19 foi parcialmente confirmado.
Gautret et al. (2020)	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.	Avaliar o efeito da hidroxicloroquina em pacientes infectados com SARS-CoV-2.	No sexto dia de tratamento, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram curados virologicamente, comparados a 12,5% no grupo controle ( $p=0,001$ ).
Liu et al. (2020)	Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro.	Avaliar o efeito antiviral do hidroxicloroquina (HCQ) contra a infecção por SARS-CoV-2 em comparação com o cloroquina (CQ) <i>in vitro</i> .	Tomados em conjunto, os dados sugerem que a atividade anti-SARS-CoV-2 do HCQ parece ser menos potente em comparação com o CQ, pelo menos em multiplicidades de infecção (MOIs). No entanto, os resultados obtidos mostram que o HCQ pode inibir eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> .
Wang et al. (2020)	Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.	Avaliar a eficiência antiviral de cinco medicamentos (ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat e cloroquina) e dois medicamentos antivirais de amplo espectro bem conhecidos remdesivir (GS-5734) e favipiravir (T-705) contra um isolado clínico de 2019-nCoV <i>in vitro</i> .	A cloroquina se mostrou eficaz no controle da infecção por 2019-nCoV <i>in vitro</i> . Sendo potencialmente aplicável clinicamente contra o 2019-nCoV.
Yao et al. (2020)	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).	Investigar a atividade antiviral e profilática da hidroxicloroquina e cloroquina <i>in vitro</i> , construir um modelo PBPK para hidroxicloroquina e cloroquina usando dados da literatura e prever concentrações de medicamentos sob diferentes doses regimes usando os modelos PBPK desenvolvidos.	Neste estudo, a hidroxicloroquina exibiu melhor atividade anti-SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> do que a cloroquina. Em alguns pacientes, foi relatado que sua resposta imune ao vírus SARS-CoV-2 resulta no aumento das citocinas IL-6 e IL-10. Recomenda-se uso concomitante de baixa dose de hidroxicloroquina com um medicamento anti-inflamatório para ajudar a mitigar a tempestade de citocinas em pacientes graves com SARS-CoV-2.

**Fonte:** Dados da pesquisa, Fortaleza, 2020.

Observando os trabalhos apresentados na Tabela 1, pode-se constatar que os resultados obtidos com a utilização da CQ ou HCQ são promissores.

Neste contexto, é interessante destacarmos a origem da CQ e HCQ utilizados inicialmente para o tratamento da malária. Entretanto, a quinina obtido da *Chinchona officinalis* foi o primeiro medicamento utilizado contra a malária. Só em 1945 foi descoberto de forma sintética a CQ que possui semelhança à quinina, e em 1946 a HCQ foi sintetizada e aprovada (Menegatti, Fraga & Barreiro, 2001; Browning, 2014; Liu et al., 2020).

Atualmente não existem medicamentos específicos para a prevenção ou tratamento da covid-19, diversas pesquisas estão sendo desenvolvidas com o objetivo de obter fármacos que possam ser utilizados no combate desse vírus.

Na pesquisa realizada por Chen et al. (2020) com 62 pacientes, sendo que 46,8% eram do sexo masculino e 53,2% do sexo feminino, com idade média de 44,7 anos. Demonstraram significativamente que os pacientes que utilizaram a HCQ (400 mg/dia) foram recuperados com relação a temperatura corporal e o tempo de remissão da tosse em comparação ao grupo controle. Os mesmos destacaram que quatro pacientes do grupo controle (que não receberam a HCQ) evoluiu para uma fase grave da doença. Houve reações adversas consideradas leves em dois pacientes em tratamento com a HCQ, um paciente desenvolveu erupção cutânea e outro paciente teve dor de cabeça, mas nenhum efeito colateral considerado grave. Cerca de 80,6% do grupo de tratamento com a HCQ teve melhora no quadro de pneumonia em comparação ao grupo controle (54,8%).

No estudo realizado por Gautret et al. (2020) com 36 pacientes, sendo que 41,7% eram do sexo masculino e 58,3% do sexo feminino, com idade média de 45,1 anos. Desses pacientes 26 receberam a HCQ e 16 eram do grupo controle. Os pacientes tratados com hidroxicloroquina eram mais velhos que os pacientes controle (51,2 anos vs. 37,3 anos). Foi verificado que 57,1% dos pacientes que estavam em tratamento com a HCQ foram curados, em comparação ao grupo controle. Entretanto, todos os pacientes que realizaram o tratamento com a HCQ associada à azitromicina (500 mg no primeiro dia de tratamento, seguidos de 250 mg por dia, por quatro dias) foram curados. Interessantemente, um paciente que estava em tratamento só com a HCQ ainda era positivo para o PCR no sexto dia tratamento, no entanto, após a inclusão da azitromicina na terapia obteve-se cura da infecção no nono dia de tratamento.

Esses autores ainda destacam que a HCQ é eficiente na remoção do transporte nasofaríngeo viral de SARS-CoV-2 dos pacientes com a covid-19 entre três a seis dias, na maioria dos casos. E a HCQ em uso prolongado é melhor do que a CQ, pois permite a utilização de doses mais altas e possui poucas interações com outros medicamentos.



Contudo, é de suma importância destacar que Gautret et al. (2020) informa que ainda não foi verificado o risco no prolongamento do intervalo QT com a associação destes medicamentos, mas sugere a realização de pesquisas para verificar. Eles ainda enfatizam que os pacientes com covid-19 devem ser tratados com HCQ e azitromicina para curar sua infecção e limitar a transmissão do vírus.

Liu et al. (2020) reporta que a CQ tem sido o medicamento de primeira escolha no tratamento dos pacientes com a covid-19, devido à sua disponibilidade, registro de segurança e custo relativamente baixo. No entanto, através dos resultados obtidos por esses autores foi possível observar que ambos medicamentos (CQ ou HCQ) bloqueiam o transporte de SARS-CoV-2 dos endossomas precoces (EEs) para os endolisossomos (ELs), que aparentemente parece ser uma condição para os vírus liberarem o genoma viral, como no caso do SARS-CoV.

Eles ressaltam que tanto a CQ quanto a HCQ são fármacos de bases fracas, que elevam o pH de organelas intracelulares ácidas que são essenciais para a fusão da membrana, como endossomos/lisossomos. Ademais, a CQ seria capaz de inibir a entrada de SARS-CoV-2 através da modificação na glicosilação do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) e da proteína de pico6. Vale ressaltar que os resultados de adição de tempo *in vitro* obtidos neste estudo confirmaram que a HCQ pode inibir efetivamente a etapa de entrada e os estágios pós-entrada da SARS-CoV-2, resultados semelhantes aos obtidos no tratamento com CQ. Contudo, a HCQ parece ser menos tóxico que a CQ, mas o uso prolongado pode causar intoxicação.

Além dos resultados já relatados a investigação clínica realizada por Liu et al. (2020) destacou que foi observado a presença de altas concentrações de citocinas em pacientes críticos que estavam infectados com a covid-19, sugerindo que os números elevados de citocinas pode está associado à gravidade da doença. Chen et al. (2020) no seu estudo utilizou bloqueadores de anticorpos da interleucina-6, transfusão de plasma convalescente e outras terapias para combater o aumento de citocinas, e evitar a piora da doença.

A pesquisa realizada por Wang et al. (2020) obteve resultados parecidos aos encontrados por Liu et al. (2020), visto que durante o ensaio de tempo de adição *in vitro* foi observado que a CQ funcionava nas duas entradas e nos estágios pós-entrada da infecção por SARS-CoV-2 nas células Vero E6 (ATCC-1586), destacando que após administração oral o fármaco pode ser amplamente distribuído por todo o corpo, incluindo o pulmão (inibindo eficientemente a infecção por SARS-CoV-2). Eles ressaltam ainda que este medicamento possui uma atividade imunomoduladora, que pode aumentar sinergicamente o seu efeito antiviral *in vivo* e sugerem uso da CQ no tratamento contra a covid-19. A CQ demonstrou ter um efeito inibitório sobre a SARS-CoV-2 com um valor de concentração eficaz 50 (CE50) de 1,13  $\mu\text{M}$  após um período de



incubação de 48 horas *in vitro*.

Yao et al. (2020) publicou resultados demonstrando que a CE50 da HCQ e CQ para inibir a SARS-CoV-2 *in vitro* foi de 0,72%  $\mu\text{M}$  e 5,47%  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Estes resultados mostram que a CQ e a HCQ possuem boa atividade antiviral, mas a HCQ exibe um efeito maior em relação a CQ, o que corrobora com os resultados obtidos no estudo de Gautril et al. (2020) que utilizou a HCQ para tratar os pacientes com a covid-19 e obteve ótimos resultados.

Ainda com base nos resultados de Yao et al. (2020), os mesmos enfatizam que o uso de corticosteróides podem suprimir o sistema imunológico e aumentar o risco de infecção, prejudicando os pacientes críticos infectados com SARS-CoV-2, e orientam que a HCQ pode ser um medicamento eficaz para tratar os pacientes com a covid-19.

Tendo em vista as publicações internacionais recentes sobre uso desses medicamentos, o Ministério da Saúde (2020) liberou a utilização da CQ e HCQ para o tratamento dos pacientes hospitalizados com a covid-19. Recomendando que no primeiro dia de tratamento com a CQ, deve-se utilizar três comprimidos de 150 mg duas vezes ao dia (dose de ataque 900 mg), seguido de três comprimidos de 150 mg uma vez ao dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dia de tratamento (dose diária 450 mg). Com relação a HCQ, a recomendação é duas doses de dois comprimidos de 400 mg duas vezes ao dia (dose de ataque 800 mg), seguido de um comprimido de 400 mg uma vez ao dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dia de tratamento (dose diária 400 mg).

No entanto, devido à grande procura por esses medicamentos nas farmácias comunitárias a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) enquadrou a CQ e HCQ como medicamentos de controle especial. Evitando a prática de automedicação e garantido que os pacientes que realmente precisam não fiquem sem realizar o tratamento (Anvisa, 2020).

É importante destacar que uma das principais reações adversas causadas pelo o uso prolongado da HCQ é a retinopatia e ocasionalmente a arritmia em pacientes com doenças reumatóides. Quanto a CQ os pacientes podem apresentar aumento no intervalo QT, retinopatia e distúrbios cardiovasculares (Touret & Lamballerie, 2020).

De acordo com Oliveira & Morais (2020) estudos adicionais devem ser realizados para entendermos quais os fatores associados no agravamento dos pacientes que não fazem parte do grupo de risco, além de pesquisas sobre os riscos do uso dos anti-inflamatórios não esteroides no tratamento dos pacientes com a covid-19. Eles reforçam ainda que o uso indiscriminado da azitromicina por ser um antimicrobiano pode provocar resistência bacteriana.

Neste contexto, ciente da necessidade de pesquisas incluindo um número maior de amostras, a Organização Mundial da Saúde (OMS), organizou um estudo global chamada de

solidarity (solidariedade) que está sendo realizado em diversos países, inclusive no Brasil, e só irá incluir pacientes hospitalizado. Com objetivo de avaliar quatro grupos de medicamentos: remdesivir, cloroquina ou hidroxiclороquina, ritonavir ou lopinavir e interferon-beta (Fiocruz, 2020). Para assim, obter resultados que possam corroborar com a eficácia desses medicamentos no tratamento dos pacientes com a covid-19.

Através dos trabalhos analisados nesse artigo é possível observar que os medicamentos em estudo podem impedir a evolução da doença para um estado crítico e evitar complicações que possam comprometer a saúde do paciente.

Embora a quantidade reduzida de pesquisas que abordam a eficácia desses medicamentos que se configura como uma limitação do estudo, não se anulam as contribuições científicas e relevantes, frente ao atual cenário pandêmico.

#### **4. Conclusão**

Com base nos resultados obtidos neste trabalho, a cloroquina e hidroxiclороquina demonstra ter eficácia contra o vírus da covid-19. Entretanto, esses medicamentos devem ser utilizados com cautela, visto que podem causar efeitos adversos.

Ciente da necessidade de identificar drogas eficazes para o combate dessa doença, recomenda-se a realização de pesquisas que possam acompanhar os pacientes por um período mais longo de forma a determinar a eficácia e segurança desses fármacos e avaliar as possíveis reações adversas ao longo prazo.

O presente estudo também encontrou resultados promissores na associação da hidroxiclороquina com a azitromicina, assim, sugere-se mais estudos analisando essa combinação para o tratamento da covid-19.

#### **Referências**

Anvisa (2020). Hidroxiclороquina e cloroquina viram produtos controlados. Acesso em 04 de abril de 2020, em [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/fxrpx9qy7\\_fbu/content/hidroxiclороquina-vira-produto-controlado/219201/pop\\_up?\\_101\\_instance\\_fxrpx9qy7\\_fbu\\_viewmode=print&\\_101\\_instance\\_fxrpx9qy7\\_fbu\\_languageid=pt\\_br](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/fxrpx9qy7_fbu/content/hidroxiclороquina-vira-produto-controlado/219201/pop_up?_101_instance_fxrpx9qy7_fbu_viewmode=print&_101_instance_fxrpx9qy7_fbu_languageid=pt_br)

Bing (2020). Rastreador de COVID-19. Acesso em 19 de abril de 2020, em: <https://bing.com/covid>

Browning, D. J. (2014). Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy. Springer (Ed.), *Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine* (pp. 35-53).

Camacho, A. C. L. F., Joaquim, F. L., Menezes, H. F., & Anna, R. M. S. (2020). A tutoria na educação à distância em tempos de COVID-19: orientações relevantes. *Research, Society and Development*, 9(5),1-12.

Chen, Z., Hu, J., Zhang, Z., Jiang, S., Han, S., & Yan, D., et al. (2020). Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*, doi: 10.1101/2020.03.22.20040758

Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., & Bondi-Zoccai, G., et al. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/s2213-2600(20)30116-8.

Fiocruz (2020). Covid-19: Fiocruz Amazônia conclui o primeiro sequenciamento do vírus na região Norte. Acesso em 01 de abril de 2020, em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-fiocruz-amazonia-conclui-o-primeiro-sequenciamento-do-virus-na-regiao-norte>.

Fiocruz (2020). Fiocruz lidera no Brasil ensaio clínico 'Solidarity' (Solidariedade) da OMS. Acesso em 04 de abril de 2020, em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lidera-no-brasil-ensaio-clinico-solidarity-solidariedade-da-oms>

Fiocruz (2020). Fiocruz inclui primeiro paciente no ensaio clínico "Solidarity". Acesso em 04 de abril de 2020, em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-inclui-primeiro-paciente-no-ensaio-clinico-solidarity>

Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., & Mailhe, M., et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Journal Pre-proof*. doi: [doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949).

Liu, J., Cao, R., Xu, M., Mang, X., Zhang, H., & Hu, H., et al. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discovery*, 6:16. doi: [10.1038/s41421-020-0156-0](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0)

Menegatti, R., Fraga, C. A. M., & Barreiro, E. L. (2001). A importância da síntese de Fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 3,16-22.

Ministério da Saúde (2020). Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. Acesso em 29 de março de 2020, em: [https://cdn.oantagonista.net/uploads/2020/03/nota\\_cloroquina.pdf](https://cdn.oantagonista.net/uploads/2020/03/nota_cloroquina.pdf)

Oliveira, E. S., & Morais, A. C. L. N. (2020). Covid-19: uma pandemia que alerta à população. *Interamerican Journal Of Medicine And Health*, 3,1-7. doi: [10.31005/iajmh.v3i0.80](https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.80)

OPAS (2020). OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. Acesso em 01 de abril de 2020, em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812)

Touret, F., & Lamballerie, X. (2020). Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104762](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762)

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., & Xu, M., et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research*, 30, 269–271. doi: [10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0)

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. *J. Adv. Nurs*, 52(5), 546–553.

Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., & Niu, P., et al. (2020). *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 Diseases*, doi: 10.1093/cid/ciaa237

Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., & Yan, Y. Q., et al. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. doi:10.1111/all.14238

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Erivan de Souza Oliveira – 25%

Marcela Feitosa Matos – 25%

Olga Samara Silva Cavalcante – 25%

Arlandia Cristina Lima Nobre de Moraes – 25%