

## **Avaliação da utilização de tratamento empírico para Covid-19 com cloroquina/hidroxicloroquina, durante a primeira onda no Ceará, em pacientes internados em unidade hospitalar**

Evaluation of the use of empirical treatment for Covid-19 with chloroquine/hydroxychloroquine, during the first wave in Ceará, in patients admitted to a hospital unit

Evaluación del uso del tratamiento empírico para Covid-19 con cloroquina/hidroxicloroquina, durante la primera ola en Ceará, en pacientes internados en una unidad hospitalaria

Recebido: 02/11/2022 | Revisado: 27/11/2022 | Aceitado: 28/11/2022 | Publicado: 06/12/2022

**José Eduardo Carvalho Saraiva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-6031>

Centro Universitário Christus, Brasil

E-mail: [eduardosaraiva1921@outlook.com](mailto:eduardosaraiva1921@outlook.com)

**Jorge Alberto de Sabóia Arruda Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2711-3617>

Centro Universitário Christus, Brasil

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

**Taynara Falkenstins Gois Mendes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9911-757X>

Centro Universitário Christus, Brasil

E-mail: [taynara\\_falks@hotmail.com](mailto:taynara_falks@hotmail.com)

**Tânia Mara Silva Coelho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-037X>

Secretária de Saúde do Estado do Ceará

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

**Melissa Soares Medeiros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-1485>

Centro Universitário Christus, Brasil

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

### **Resumo**

No final de dezembro de 2019, um surto de uma doença emergente (Covid-19) devido a um novo coronavírus (chamado SARS-CoV-2) rapidamente se transformou em pandemia. A reavaliação de medicamentos para uso como tratamentos antivirais foi uma das primeiras iniciativas terapêuticas, destacando-se a cloroquina/hidroxicloroquina. Foi realizado estudo retrospectivo dos prontuários de pacientes hospitalizados com Covid-19 de março a abril de 2020 e análise correlacionada de terapia com Cloroquina/Hidroxicloroquina, Azitromicina, Oseltamivir e corticoide. Foram avaliados 122 pacientes, onde foi observado elevado percentual de pacientes com internação em UTI (41,8%). Os principais sintomas foram: dispneia (68,9%), febre (84,4%) e tosse (81%). A mortalidade total foi de 11,5% (N=14), com média de idade igual a 73 anos (var 55-87). Os pacientes com alta hospitalar apresentaram média de idade de 49,7 anos. Detectou-se elevado reporte de comorbidades associadas à internação hospitalar, principalmente HAS, DM, Doenças cardiológicas e neuropsiquiátricas. O uso das medicações cloroquina ou hidroxicloroquina não foi impactante para mortalidade (p=0,55), nem tão pouco a utilização de azitromicina (p=0,78) ou corticóide (p=0,3). Os pacientes que necessitaram de internação em UTI apresentavam médias de hemoglobina menores em relação à admissão, bem como elevação de marcadores inflamatórios (leucócitos, plaquetas, D-dímeros, TGO, PCR e LDH). Concluiu-se por ineficácia no impacto para mortalidade da utilização de cloroquina/hidroxicloroquina.

**Palavras-chave:** Covid-19; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Azitromicina; Corticosteróides.

### **Abstract**

In late December 2019, an outbreak of an emerging disease (Covid-19) due to a novel coronavirus (called SARS-CoV-2) quickly turned into a pandemic. The reassessment of drugs for use as antiviral treatments was one of the first therapeutic initiatives, especially chloroquine/hydroxychloroquine. A retrospective study of the medical records of patients hospitalized with Covid-19 from March to April 2020 and correlated analysis of therapy with Chloroquine/Hydroxychloroquine, Azithromycin, Oseltamivir and corticosteroids was performed. A total of 122 patients were evaluated, with a high percentage of patients admitted to the ICU (41.8%). The main symptoms were:

dyspnea (68.9%), fever (84.4%) and cough (81%). Total mortality was 11.5% (N=14), with a mean age of 73 years (var 55-87). Patients discharged from the hospital had a mean age of 49.7 years. A high report of comorbidities associated with hospital admission was detected, mainly SAH, DM, cardiological and neuropsychiatric diseases. The use of the medications chloroquine or hydroxychloroquine had no impact on mortality ( $p=0.55$ ), nor was the use of azithromycin ( $p=0.78$ ) or corticosteroids ( $p=0.3$ ). Patients who required ICU admission had lower mean hemoglobin levels compared to admission, as well as increased inflammatory markers (leukocytes, platelets, D-dimers, TGO, CRP and LDH). It was concluded that the use of chloroquine/hydroxychloroquine was ineffective in terms of mortality.

**Keywords:** Covid-19; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Azithromycin; Corticosteroids.

### Resumen

A fines de diciembre de 2019, un brote de una enfermedad emergente (Covid-19) debido a un nuevo coronavirus (llamado SARS-CoV-2) se convirtió rápidamente en una pandemia. La reevaluación de medicamentos para su uso como tratamientos antivirales fue una de las primeras iniciativas terapéuticas, especialmente la cloroquina/hidroxicloroquina. Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de pacientes hospitalizados con Covid-19 de marzo a abril de 2020 y análisis correlacionado de la terapia con Cloroquina/Hidroxicloroquina, Azitromicina, Oseltamivir y corticoides. Se evaluaron un total de 122 pacientes, con un alto porcentaje de pacientes ingresados en UCI (41,8%). Los principales síntomas fueron: disnea (68,9%), fiebre (84,4%) y tos (81%). La mortalidad total fue del 11,5% (N=14), con una edad media de 73 años (var 55-87). Los pacientes dados de alta del hospital tenían una edad media de 49,7 años. Se detectó un alto reporte de comorbilidades asociadas al ingreso hospitalario, principalmente HAS, DM, enfermedades cardiológicas y neuropsiquiátricas. El uso de los medicamentos cloroquina o hidroxicloroquina no tuvo impacto en la mortalidad ( $p=0,55$ ), ni tampoco el uso de azitromicina ( $p=0,78$ ) o corticoides ( $p=0,3$ ). Los pacientes que requirieron ingreso en UCI tenían niveles medios de hemoglobina más bajos en comparación con el ingreso, así como marcadores inflamatorios elevados (leucocitos, plaquetas, dímeros D, TGO, PCR y LDH). Se concluyó que el uso de cloroquina/hidroxicloroquina fue ineficaz en términos de mortalidad.

**Palabras clave:** Covid-19; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Azitromicina; Corticosteroides.

## 1. Introdução

O surgimento e disseminação de doenças infecciosas com potencial pandêmico se repetem ao longo da história. Grandes pandemias e epidemias, como peste, cólera, influenza, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) já afligiram a humanidade. O mundo agora está enfrentando a nova pandemia da coronavírus 2019 (Covid-19). Grande parte dessas doenças infecciosas que levam a pandemias foram causadas por patógenos zoonóticos, transmitidos aos seres humanos pelo aumento do contato com animais, ocorrendo principalmente através de atividades como pecuária, caça e comércio global. O entendimento dos mecanismos de transmissão desses patógenos ao homem permite estabelecimento de métodos para prevenção e controle de infecções. Durante séculos, a implementação de medidas de saúde pública como isolamento, quarentena e controle de fronteiras ajudaram a conter a propagação de doenças infecciosas e a manter a estrutura da sociedade (Piret et al, 2021).

Os coronavírus pertencem à família Coronaviridae e incluem quatro gêneros: alfa-, beta-, gama- e delta-coronavírus (Masters e Perlman, 2013). Os coronavírus humanos (HCoVs) causam doenças respiratórias sazonais e, em menor grau, gastroenterites. HCoV-229E (alfa-coronavírus) e HCoV-OC43 (beta-coronavírus) são os agentes causadores do resfriado comum (Kahn e McIntosh, 2005). HCoV-NL63 (alfa-coronavírus) e HCoV-HKU1 (beta-coronavírus) causam infecções mais graves, embora raramente fatais, do trato respiratório superior e inferior (Kahn e McIntosh, 2005). Além disso, os beta-coronavírus também incluem três vírus altamente patogênicos, como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e SARS-CoV-2 [o agente etiológico da doença de coronavírus 2019 (Covid-19)] que induzem pneumonia grave em humanos (Song et al., 2019).

Em dezembro de 2019 foi relatado, pela primeira vez, o início do surto da Covid-19, doença causada pelo vírus SARS-Cov-2, nova mutação da família Coronavírus (Wu et al., 2020; Huang C et al, 2020), em Wuhan, China, que, posteriormente, se estendeu para mais de 126 países ao redor do mundo. Nos primeiros relatos dessa região, a Covid-19 apresentou-se como uma doença aguda facilmente reversível mas, em alguns casos, mostrou-se letal, com uma taxa de mortalidade de 3,4%, de acordo

com a OMS. Os casos de maior gravidade da doença eram resultado de danos alveolares maciços e insuficiência respiratória progressiva que poderia levar a óbito (Chan et al., 2019).

Ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados: HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (causa a síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (causa a síndrome respiratória do Oriente Médio) e, recentemente, o novo coronavírus, que, no início, foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, posteriormente, recebeu o nome de SARS-CoV-2, responsável por causar a doença Covid-19. Em 11 de março de 2020, a Covid-19 foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia (Organização Pan-americana de Saúde, 2020).

As infecções por coronavírus, anteriormente descritos, geralmente causam doenças respiratórias leves a moderadas, semelhantes a um resfriado comum, podendo evoluir ao óbito em alguns casos (Li Q et al., 2020). Os sintomas mais comuns dessas infecções incluem sintomas respiratórios como tosse, dificuldade para respirar, batimento da asa nasal e febre (Li Q et al., 2020; Chen N et al., 2020; Wang D et al., 2020). Porém, esta última pode não estar presente em alguns pacientes, como crianças, idosos, imunossuprimidos ou que fizeram uso de antitérmicos (Wang et al., 2020; Chen et al., 2020).

Com o novo coronavírus, o que chamou mais atenção foi a pneumonia atípica, inicialmente descrita em um grupo de pacientes em Wuhan (China) (Zhu et al., 2020). A infecção por SARS-CoV-2 pode ser assintomática (até 40% dos casos) ou causar um amplo espectro de doenças, desde sintomas leves a doença grave (Wiersinga et al., 2020). Indivíduos infectados apresentam mais comumente febre, tosse seca, falta de ar, fadiga, mialgia, náusea/vômito ou diarreia, cefaleia, fraqueza, rinorreia, anosmia e ageusia. Complicações comuns entre pacientes hospitalizados incluem pneumonia, SRAG, lesão hepática aguda, lesão cardíaca, coagulopatia pró-trombótica, lesão renal aguda e manifestações neurológicas. Pacientes criticamente doentes também podem desenvolver uma síndrome inflamatória grave (tempestade de citocinas) e uma síndrome de ativação macrofágica. Comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias e doença hepática crônica estão presentes em 60 a 90% dos pacientes hospitalizados (Richardson et al., 2020).

Sintomas leves ocorreram em 80% dos casos confirmados laboratorialmente. Aproximadamente 14 a 19% dos pacientes são hospitalizados e 3 a 5% dos casos requerem transferência para UTI, mais comumente por insuficiência respiratória hipoxêmica. Entre eles, 29-91% necessitam de ventilação mecânica invasiva. No geral, a mortalidade de pacientes hospitalizados com Covid-19 é de aproximadamente 15 a 20%, enquanto chega a 40% em pacientes que necessitam de internação na UTI. A taxa global de letalidade estimada varia entre 0,25 e 3,0% (Wilson N. et al., 2020). A mortalidade varia de 0,02% em pacientes de 20 a 49 anos a 0,5% em pacientes de 50 a 69 anos e superior a 5,4% em pacientes com mais de 80 anos. As crianças com Covid-19 apresentam sintomas mais leves, predominantemente limitados ao trato respiratório superior. No entanto, uma síndrome inflamatória multissistêmica rara foi descrita em algumas crianças com COVID-19 (Rowley et al., 2020).

De 31 de dezembro de 2019 a 21 de março de 2020, a OMS coletou os números de casos e mortes confirmados de Covid-19 por meio de comunicações oficiais sob o Regulamento Sanitário Internacional (RSI, 2005), complementado pelo monitoramento dos ministérios oficiais de sites de saúde e contas de mídia social. Desde 22 de março de 2020, os dados globais são compilados por meio de painéis específicos da região da OMS e/ou dados de contagem agregados relatados à sede da OMS diariamente. Globalmente, em 1º de novembro de 2022, havia 627.573.579 casos confirmados de Covid-19, incluindo 6.570.363 mortes, relatados à OMS. Em 26 de outubro de 2022, um total de 12.830.378.906 doses de vacina foram administradas (WHO, 2022).

No Brasil, de 3 de janeiro de 2020 a 1º de novembro de 2022, houve 34.824.866 casos confirmados de Covid-19 com 688.092 óbitos, relatados à OMS. Até 21 de outubro de 2022, um total de 486.682.379 doses de vacina foram administradas (WHO, 2022).

No Ceará já foram 1.386.435 casos confirmados de Covid-19. Atualmente cerca de 1.000 pessoas estão doentes, ou

seja, uma em cada 8.700 habitantes. A incidência atual é de 5,2 novos casos por semana por 100.000 habitantes, na semana de 1º de novembro de 2022 (CSSE, 2022).

A Covid-19 chegou à América Latina em 25 de fevereiro de 2020, quando o Ministério da Saúde do Brasil confirmou o primeiro caso da doença, um brasileiro de 61 anos que viajou de 9 a 20 de fevereiro de 2020 para Lombardia, norte da Itália, onde está ocorrendo um surto significativo. Logo após o primeiro caso, vários outros estados começaram a reportar casos não comunitários. A partir de 20 de março de 2020, o Governo do Estado do Ceará estabeleceu medidas mais robustas para conter a disseminação da Covid-19, que, à época, totalizava 20 casos notificados, e era o Estado do Nordeste com o maior número de pacientes infectados, ocupando o quarto lugar entre todos os estados brasileiros. Em 26 de março de 2020, os casos positivos de Covid-19 subiram para 235 pessoas, com três mortes, e o Estado subiu para o terceiro lugar no país. A partir desse momento, a disseminação comunitária tomou proporções com aumento exponencial, levando a medidas restritivas de controle mais intensas, tais como o lock down para a população em geral. Embora o Ceará seja regularmente acometido por doenças endêmicas como Dengue, Chikungunya e Zika, além de relatos históricos de epidemias no passado, as características das medidas de controle de contágio e disseminação foram diferentes para Covid-19. (Lima, et al., 2020).

A reavaliação de medicamentos para uso como tratamentos antivirais foi uma necessidade crítica no momento inicial (Rolain et al., 2007). E geralmente podem passar despercebidos, como experimentamos ao relatar a eficácia da Azitromicina para o vírus Zika (Bosseboeuf E. et al., 2018). Após a publicação inicial de resultados mostrando a atividade in vitro da cloroquina contra o SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020), foram relatados dados sobre a eficácia desse medicamento em pacientes com pneumonia relacionada ao SARS-CoV-2 em diferentes níveis de gravidade (Gao et al., 2020). Logo após os resultados in vitro, vários estudos clínicos foram iniciados em vários hospitais chineses e no restante do mundo, inclusive no Brasil (Gao J. et al., 2020; Gautret, P. et al., 2020). Com resultados preliminares a Cloroquina/Hidroxiclороquina fez parte de recomendações relativas à prevenção e tratamento da pneumonia por Covid-19 logo no início da pandemia (Gao et al., 2020; Zhonghua, 2020).

Existia uma forte racionalidade para o uso da cloroquina no tratamento de infecções por microrganismos intracelulares. Assim, a malária é tratada há várias décadas com esta molécula (Al-Bari MA., 2015; Savarino A. et al 2003; Yan Y. et al, 2013). Além disso, a hidroxiclороquina foi usada em infecções bacterianas intracelulares como *Coxiella burnetii*, o agente da febre Q, pela qual se demonstrou, in vitro e depois em pacientes in vivo, que esse composto é eficiente para eliminar esses patógenos intracelulares (Raoult, 1990; Raoult, et al., 1999). Também se mostrou a atividade da Hidroxiclороquina em *Tropheryma whipplei*, o agente da doença de Whipple, que é outra bactéria intracelular da qual a Hidroxiclороquina se tornou um medicamento de referência (Boulos et al., 2004; Fenollar et a., 2007; Lagier et al., 2014).

Em relação aos vírus, por razões provavelmente parcialmente idênticas que envolvem a alcalinização pela cloroquina do fagolisossomo, vários estudos demonstraram a eficácia dessa molécula, inclusive contra os coronavírus, dentre os quais o coronavírus associado à síndrome respiratória aguda grave (SARS) (Keyaerts et al., 2014; Savarino et al, 2006; Colson P. et al, 2020). A Azitromicina adicionada à Hidroxiclороquina foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus (Gautret P. et al., 2020) e demonstrou ser ativa in vitro contra os vírus Zika e Ebola e para prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes que sofrem de infecção viral (Zhonghua, 2020).

Portanto, durante a primeira onda da Covid-19 no Brasil e no Ceará, tratamentos empíricos foram instituídos na tentativa de controlar as infecções mais graves, evitando desfechos negativos como ventilação mecânica e óbito. Nessa premissa, um protocolo experimental foi instituído em Hospital Privado de Fortaleza/CE e nosso trabalho foi avaliar após os primeiros casos de utilização do mesmo para definir continuidade de conduta ou mudança.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Tipo de estudo**

Foi realizado um estudo do tipo transversal e retrospectivo, onde foram coletados dados dos prontuários de pacientes internados no Hospital São Camilo de Fortaleza, uma instituição privada, composta por serviço de emergência clínica e obstétrica, enfermaria, Unidades de Terapia Intensiva adulta e neonatal, no período de 14 de março a 26 de abril de 2020.

Estudos observacionais são aqueles em que o pesquisador está documentando uma relação natural entre a exposição e o resultado que está estudando. Em estudos retrospectivos, o desfecho de interesse já ocorreu (ou não ocorreu – por exemplo, em controles) em cada indivíduo, e os dados são coletados de registros ou solicitando aos participantes que recordem as exposições. Não há acompanhamento dos participantes ao longo do tempo (Ranganathan et al, 2018). Portanto, o presente estudo se enquadra nestas características.

Os dados coletados foram referentes a casos de pacientes internados com Covid-19 moderado a grave. A amostra foi composta por prontuários de pacientes incluídos no estudo durante todo o período avaliado. Para a pesquisa, a análise dos prontuários teve como finalidade a coleta dos dados epidemiológicos, avaliação clínica, resultado de exames laboratoriais e desfechos.

Nos métodos quantitativos, faz-se a coleta de dados quantitativos ou numéricos por meio do uso de medições de grandezas e obtém-se por meio da metrologia, números com suas respectivas unidades. Estes métodos geram conjuntos ou massas de dados que podem ser analisados por meio de técnicas matemáticas (porcentagens, estatísticas e probabilidades), métodos numéricos, métodos analíticos e geração de equações e/ou fórmulas matemáticas aplicáveis a algum processo (Pereira A. S. et al., 2018).

A pesquisa descritiva, não-experimental, ou ex post facto, estuda as relações entre duas ou mais variáveis de um dado fenômeno sem manipulá-las. A pesquisa experimental cria e produz uma situação em condições específicas, geralmente com aleatoriedade da amostra e com elevado poder de manipulação das variáveis independentes e controle das estranhas, para analisar a relação entre variáveis; a descritiva constata e avalia essas relações à medida que essas variáveis se manifestam espontaneamente em fatos, situações e nas condições que já existem. Na pesquisa descritiva não há a manipulação a priori das variáveis. É feita a constatação de sua manifestação a posteriori (Koche,, 2011).

Os prontuários dos pacientes foram analisados desde a coleta inicial dos dados na admissão, avaliando a sintomatologia e suas comorbidades, bem como alterações laboratoriais, visando analisar o perfil dos pacientes infectados e se há padrão no desfecho (Figura 1). Além disso, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e necessidade de internação em UTI foram avaliados. Ademais, a conduta terapêutica utilizada pelo hospital, incluindo tanto Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina, como Oseltamivir e Corticóide (Figura 2).

### **2.2 Local e período de estudo**

A pesquisa foi realizada no Hospital São Camilo (HSC), localizado na Rua Costa Barros, 833 - Centro, Fortaleza - CE, 60160-280. No período entre abril e junho de 2020.

### **2.3 População do estudo**

Pacientes do Hospital São Camilo que, durante o período acima, apresentaram Covid-19 moderado a grave e que necessitaram internação hospitalar. Casos confirmados por RT-PCR para SARS-Cov2.

#### **2.4 Coleta de Dados**

Foram coletados os dados clínicos, laboratoriais e desfechos dos pacientes, buscando avaliar o impacto na mortalidade.

#### **2.5 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram os pacientes notificados com RT-PCR confirmado para SARS-Cov2 durante o internamento e notificados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH).

#### **2.6 Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo pacientes que não tiveram infecção comprovada laboratorialmente para SARS-Cov2.

#### **2.7 Amostra**

Formada pela população de pacientes atendidos no HSC e que preencham os critérios de inclusão supracitados.

#### **2.8 Análise de dados**

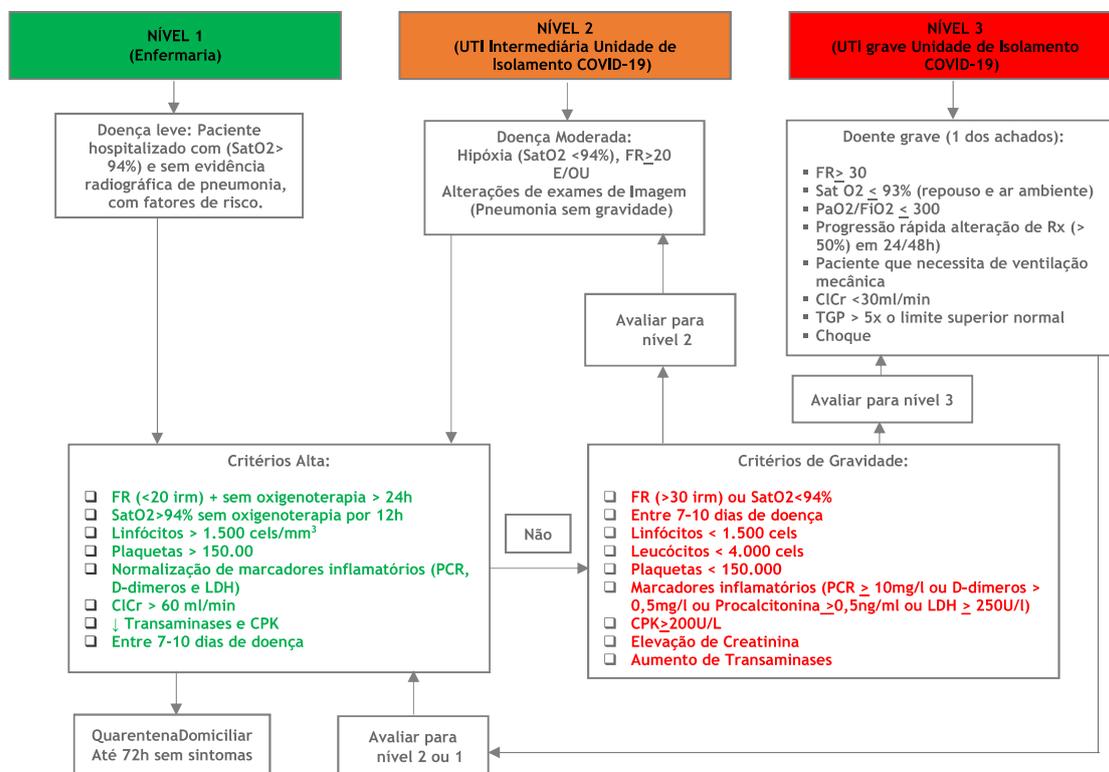
Os dados nominais foram expressos em forma de gráficos. E análise estatística através do Graphpad online, aplicando teste de Fisher com 2 desvios padrões e IC de 95%, considerando significativo quando  $p < 0,05$ .

#### **2.9 Aspectos éticos**

Esta pesquisa seguiu a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos. O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, com número do parecer 3.947.762, CAAE: 30190020.4.0000.5044.

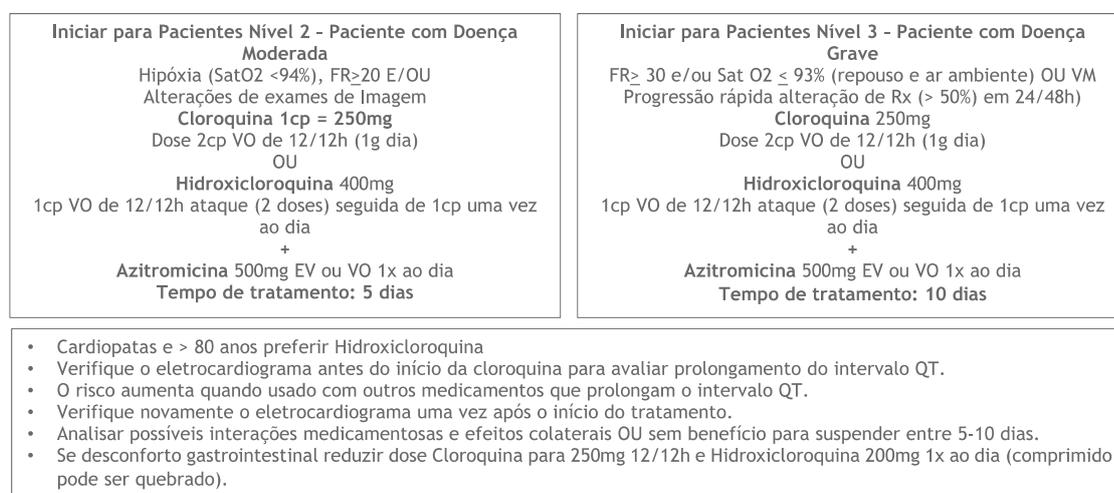
Foram construídos fluxogramas de acordo com conhecimento e dados publicados da época, para guiar o atendimento na emergência, enfermarias e UTI, seguindo estratificação de risco baseados na avaliação clínica e laboratorial (Figura 1). Também foi instituído critérios para uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina durante internação de pacientes com quadro moderado a grave por Covid-19, permitindo otimização do seu uso e avaliações de resposta (Figura 2).

**Figura 1** - Fluxograma para classificação de gravidade pela Covid-19 adotado pela instituição para internação hospitalar em 2020.



Fonte: Fluxograma idealizado pelos autores segundo recomendações do protocolo institucional. A figura classifica o paciente em 3 níveis de complicação pela Covid-19 e, a partir desta avalia os fatores de risco clínicos e laboratoriais para definir a conduta e mudança de nível dos pacientes em internação hospitalar.

**Figura 2** - Protocolo para uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina durante internação de pacientes com quadro moderado a grave por Covid-19 em Hospital Privado de Fortaleza em 2020.



Fonte: Fluxograma idealizado pelos autores segundo recomendações do protocolo institucional. No mesmo, são descritas as propostas de terapia para os pacientes em nível 2 e 3 de complicação pela Covid-19, incluindo utilização de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina.

### 3. Resultados

Foram avaliados 122 pacientes, internados no período, com idade média de 52,4 anos (var 36-68), sendo 72 (59%) do sexo masculino. Atendimentos de vários bairros de fortaleza, sendo os mais prevalentes: Meireles = 20 (17.5%), Papicu = 7 (6.1%), Aldeota = 6 (5.3%), Cambéba = 4 (3.5%) e Centro = 7 (6.1%). A mortalidade total foi de 11,5% (N=14), com média de idade igual a 73 anos (var 55-87). Os pacientes com alta hospitalar apresentaram média de idade de 49,7 anos (15-91).

Evidenciou-se elevado percentual de pacientes com internação em UTI, principalmente pela entrada na emergência com quadro de dispneia importante, necessitando suporte de oxigênio ou ventilação mecânica, mesmo os pacientes procurando atendimento precoce após início dos sintomas (Tabela 1 e Tabela 2).

**Tabela 1** - Principais características dos pacientes internados em unidade hospitalar por Covid-19 moderado a grave.

Caracterização	Valor	N
Percentual de internação em UTI	41,8%	51
Permanência média de internação	10,1 dias (var 0-13)	-
Suporte de oxigênio	50%	61
Ventilação mecânica	25,4%	31
Tempo médio de Ventilação Mecânica	14,5 dias (var 7-17,5)	-
Início dos sintomas antes de procurar a emergência para internação	Média 5,6 dias (var 3-8) mediana 5 dias	-

Fonte: Tabela construída pelos autores segundo resultados obtidos. Na mesma, são apresentados dados de internação hospitalar relacionadas a suporte de oxigênio, tempo de sintomas e necessidade de terapia intensiva.

**Tabela 2** - Principais sintomas apresentados pelos pacientes internados ao procurar a emergência e necessitarem internação por doença grave a moderada.

Sintomatologia	Valor	N
Tosse	81%	98
Febre	84,4%	103
Dispneia	68,9%	84

Fonte: Tabela construída pelos autores segundo resultados obtidos. Nesta tabela evidenciamos os principais sintomas relacionados a internação hospitalar por Covid-19.

Detectou-se elevado reporte de comorbidades associadas à internação hospitalar, principalmente HAS, DM, Doenças cardíológicas e neuropsiquiátricas (Tabela 3).

**Tabela 3** - Perfil de comorbidades relacionadas a internação hospitalar de pacientes com Covid-19 moderado a grave.

Comorbidades	N	%
HAS	46	68,7%
DM	27	40,3%
Hipotireoidismo	7	10,5%
Dislipidemia	6	9,0%
Asma	5	7,5%
DRC	3	4,5%
Doenças cardiológicas	8	12,0%
DPOC	2	3,0%
Obesidade	4	6,0%
AIDS	2	3%
Alzheimer/ Parkinson	3	4,5%
Artrite psoriásica	1	1,5%
Bronquiectasia	1	1,5%
CA de mama, próstata e pulmão	4	6%
Depressão e Doenças psiquiátricas	8	12%
Transplantado	1	1,5%

Fonte: Tabela construída pelos autores segundo resultados obtidos. Os dados apresentados se referem ao percentual de comorbidades encontradas nos pacientes que internaram com Covid-19.

O uso de medicações associadas não foi impactante para mortalidade, exceto Oseltamivir, que pode ser explicado pela prescrição em grande escala do mesmo, visto que no início da pandemia o diagnóstico diferencial com influenza era difícil de descartar pela demora nos resultados de exames laboratoriais (Tabela 4).

**Tabela 4** - Avaliação da Mortalidade relacionada a uso de medicações durante internação por Covid-19.

Caracterização	Tratados	Não tratados	<i>p</i>
Pacientes internados	42 (34.4%)	80 (65.6%)	-
Mortalidade Cloroquina/Hidroxicloroquina	6	36	0,55
Mortalidade Azitromicina	6	52	0,78
Mortalidade Oseltamivir	1	40	0,03
Mortalidade Corticoide	5	22	0,3
Mortalidade Sexo masculino	11	61	0,15

\* As doses de cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina e corticoide variaram. Fonte: Tabela construída pelos autores segundo resultados obtidos, representando as taxas de mortalidade geral e relacionadas a medicação utilizada durante a internação por Covid-19.

Durante avaliação dos exames laboratoriais, percebe-se que os pacientes que necessitaram de internação em UTI apresentavam médias de hemoglobina menores em relação à admissão, bem como elevação de marcadores inflamatórios (leucócitos, plaquetas, D-dímeros, TGO, PCR e LDH), (Tabela 5).

**Tabela 5** - Avaliação de exames laboratoriais durante a admissão na emergência e na Unidade de Terapia Intensiva.

Exame laboratorial	Valor admissão hospitalar Média (DP) N	Valor admissão UTI Média (DP) N
Hemoglobina	13,6 (1.91) N=102	12,6 (1.71) N=48
Leucócitos	7.159,9 (4559.19) N=102	8.508,5 (5908.24) N=47
Linfócitos	1.334,4 (647.85) N=96	1.303,1 (584.46) N=49
Plaquetas	210.784,3 (64757.07) N=102	253.446,8 (132393.32) N=47
INR	1,7 (2.57) N=15	1,3 (1.42) N=36
D-dímero	1.340,3 (1187.39) N=42	5.612 (14633.16) N=26
Sódio	136,2 (5.58) N=67	137,9 (5.46) N=43
Potássio	4,1 (0.48) N=72	4,2 (0.78) N=47
Creatinina	1,0 (1.13) N=97	1,2 (1.55) N=43
PO2	99,4 (37.41) N=58	115,1 (52.82) N=44
TGO	48,0 (26.00) N=89	65,7 (52.28) N=38
TGP	46,2 (38.52) N=86	46,9 (37.09) N=39
PCR	9,7 (8.08) N=97	13,9 (10.79) N=42
LDH	324,3 (186.72) N=48	413,3 (204.18) N=26

Fonte: Tabela construída pelos autores segundo resultados obtidos, relacionando exames laboratoriais e internação em unidade de enfermagem ou UTI.

#### 4. Discussão

Os resultados deste estudo indicam que pacientes com a idade mais elevada evoluem com pior prognóstico relacionado à mortalidade comparado aos pacientes que sobreviveram após internação hospitalar, que, em sua maioria, apresentavam idade inferior a 50 anos, reafirmando a senilidade como fator de risco importante para desfecho desfavorável. Além disso, o estudo, realizado avaliando dados de pacientes desde o início da primeira onda de Covid-19, a partir de março de 2020, evidenciou que a população pertencia majoritariamente de bairros de alto nível socioeconômico da capital.

O presente estudo possui o viés relacionado à localização do hospital, em que foi realizada a pesquisa, receber pacientes com nível socioeconômico significativo. Entretanto, artigos de outras capitais brasileiras, que avaliaram pacientes durante os primeiros três meses da pandemia, corroboram com o resultado desse estudo, relacionando a classe social prevalente inicialmente (de Souza et al., 2020).

A intensa propagação do Covid-19 durante a primeira onda exigiu que redes hospitalares aumentassem a oferta de unidade de terapia intensiva, a fim de suportar a intensa demanda do período. Diante disso, foi realizado um estudo no primeiro epicentro da pandemia, em Hubei na China, onde revelou que a média de idade dos pacientes admitidos na UTI eram de 66 anos, sendo a predominância desses casos do sexo masculino. Além disso, a pesquisa também mencionou que mais da metade dos pacientes tinham condições crônicas associadas, como hipertensão, diabetes, doenças cardíacas e insuficiência renal, os quais

tinham mais probabilidade de evoluir com prognóstico desfavorável. Diante disso, o resultado do estudo, que avaliou 122 pacientes durante a primeira onda de Covid-19 corroborou com os dados já mencionados da pesquisa na China, visto que foram evidenciados que 41.8% dos pacientes necessitaram de internação na UTI, onde ficaram nesse ambiente em média 10 dias. Nesse contexto, é válido salientar que a população era primordialmente com idade mais elevada e com comorbidades associadas, sendo hipertensão e diabetes as mais frequentes, o que desencadeou uma amostra significativa de doentes necessitando de cuidados específicos em unidades de terapia intensiva durante um período prolongado (Gao et al., 2020).

Com relação ao quadro clínico, observou-se que o tempo de início dos sintomas até a procura de atenção médica, variou, em média, entre 5 e 6 dias; ademais, pode-se observar que febre, tosse e dispneia foram os sintomas mais relatados pelos pacientes, sendo a febre o mais frequente (84,4% dos casos). Tais achados estão de acordo com as literaturas já publicadas (Alimohamadi et al., 2020).

Diante do arsenal terapêutico disponibilizado pelo hospital, utilizou-se inicialmente hidroxicloroquina/cloroquina com azitromicina, visto que estudos evidenciaram atividade *in vitro* contra os vírus Zika e Ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes que sofrem de infecção viral. Porém, o presente estudo, na amostra analisada, não demonstrou desfecho favorável relacionado à gravidade da evolução dos pacientes internados, assim como em outros estudos (Tang et al., 2020; Mehra et al., 2020). Além disso, posteriormente, foi visto que a hidroxicloroquina/cloroquina apresentou aumento da mortalidade principalmente na população hospitalizada infectada por Covid-19 (Axfors, et al., 2021).

Nesse contexto, além de tais medicações citadas, foi utilizado também oseltamivir e corticóide, sendo a primeira a única que apresentou impacto significativo na mortalidade. Entretanto, é válido salientar que no início da pandemia, além do SARS-CoV-2, a Influenza possuía uma alta incidência, sendo, portanto, um dos principais diagnósticos diferenciais e a principal indicação do uso do antiviral, podendo, assim, ter sido viés por sua maior utilização no início da pandemia (Falavigna, M. et al., 2020).

Em relação aos pacientes que necessitaram de internação em UTI, foi evidenciado piora dos marcadores inflamatórios, tais como elevação leucocitária, PCR, LDH, D-dímero e TGO. Tais achados são esperados diante da evolução da infecção por SARS-CoV-2, sendo, portanto, utilizados de maneira rotineira para avaliar a resposta terapêutica utilizada, bem como avaliação prognóstica (Gao, et al, 2020; Huang, et al., 2020).

## 5. Considerações Finais

Este estudo mostrou que o uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina, Azitromicina e corticoide não mudaram desfechos, quando administrados empiricamente em pacientes com Covid-19. O Oseltamivir mostrou significância estatística na mortalidade, porém com ressalvas já discutidas pela larga utilização no início da pandemia, principalmente na demora inicia para resultado de exames diagnósticos e gravidade dos pacientes.

As principais limitações deste trabalho foram relacionadas ao número da amostra pequena, a não padronização das doses e do tempo de uso das medicações e a coleta dos dados ter sido realizada em um único centro de saúde. Como perspectivas futuras, sugerimos a continuidade na vigilância de novas variantes e sua correlação com sintomatologia e complicações com impacto direto na internação hospitalar e mortalidade. Com o surgimento frequente de novas variantes do SARS-Cov2 faz-se necessário essa vigilância com dados regionais para programação de gestão de risco e programas do governo estadual e federal.

Ademais, apesar de já existirem estudos com forte evidência em relação ao tratamento contra Covid-19, este artigo comprovou e corroborou com a não eficácia de medicações cloroquina/hidroxicloroquina e Azitromicina na infecção por SARS-CoV-2 em paciente hospitalizados. A boa higienização das mãos, a vacinação e o maior conhecimento em relação à doença foram os fatores fundamentais para a grande diminuição da incidência e da mortalidade no mundo.

## Agradecimentos

Agradecemos a todo o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital São Camilo de Fortaleza, principalmente Matheus César Dias Patrício, Francelene da Silva Almeida, Patrícia Borges Barjud Coelho e Rafael Mesquita, com os quais seria impossível enfrentar uma pandemia de tamanha magnitude. Time cuja dedicação e competência não apresentam precedentes.

## Referências

- Al-Bari, M. A. (2015). Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 70: 1608–21. [10.1093/jac/dkv018](https://doi.org/10.1093/jac/dkv018).
- Alimohamadi, Y., Sepandi, M., Taghdir, M. & Hosamirudsari, H. (2020). Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 61: E304-E312. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530>
- Axfors, C., Schmitt, A.M., Janiaud, P. et al. (2021). Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun* 12, 2349. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>
- Bosseboeuf, E., Aubry, M., Nhan, T., de Pina, J.J., Rolain, J.M., Raoult, D. et al. (2018). Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivir Antiretrovir* 10:6–11. [10.4172/1948-5964.1000173](https://doi.org/10.4172/1948-5964.1000173).
- Boulos, A., Rolain, J.M., Raoult, D. (2004). Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 48:747–52. [10.1128/aac.48.3.747-752.2004](https://doi.org/10.1128/aac.48.3.747-752.2004).
- Chan, J.F., Yuan, S., Kok, K.H., et al. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395: 514–23.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England) [Internet]*. 2020;6736(20):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32007143>
- Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. (2020). Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr [Internet]*. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32026148>.
- Colson, P., Rolain, J.M., Raoult, D. (2020). Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 105923. [10.1016/j.ijantimicag.2020.105923](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923).
- CSSE. (2022). COVID-19. Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://coronalevel.com/Brazil/Ceará/>. Acesso em 1 de janeiro de 2022.
- de Souza, W.M., Buss, L.F., Candido, D.D.S., Carrera, J.P., Li, S., Zarebski, A.E., Pereira, R.H.M., Prete, C.A. Jr, de Souza-Santos, A.A., Parag, K.V., Belotti, M.C.T.D., Vincenti-Gonzalez, M.F., Messina, J., da Silva Sales, F.C., Andrade, P.D.S., Nascimento, V.H., Ghilardi, F., Abade, L., Gutierrez, B., Kraemer, M.U.G., Braga, C.K.V. et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav.* Aug;4(8):856-865. [10.1038/s41562-020-0928-4](https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4). Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737472.
- Falavigna, M., Colpani, V., Stein, C., Azevedo, L., Bagattini, A. M., Brito, G. V., Chatkin, J. M., Cimerman, S., Corradi, M., Cunha, C., Medeiros, F. C., Oliveira Junior, H. A., Fritscher, L. G., Gazzana, M. B., Gräf, D. D., Marra, L. P., Matuoka, J. Y., Nunes, M. S., Pachito, D. V., Pagano, C., ... Dal-Pizzol, F. (2020). Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. 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. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 32(2), 166–196. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200039>
- Fenollar, F., Puéchal, X., Raoult, D. Whipple's disease. (2007). *N Engl J Med* 356:55–66. [10.1056/NEJMra062477](https://doi.org/10.1056/NEJMra062477).
- Gao, J., Tian, Z., Yang, X. (2020). Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* Feb 19 [Epub ahead of print]. [10.5582/bst.2020.01047](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047).
- Gao, Q., Hu, Y., Dai, Z. (2020). The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China. *medRxiv*; 10 mar. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20031393v1>.
- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791–796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>

- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Kahn J. S., McIntosh K. (2005). History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24 S223–S227. 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60 discussion S226
- Keyaerts, E., Vijgen, L., Maes, P., Neyts, J., Van Ranst, M. (2004). In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 323:264–8. 10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
- Lagier, J.C., Fenollar, F., Lepidi, H., Giorgi, R., Million, M., Raoult, D. (2014). Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother* 69:219–27. 10.1093/jac/dkt310.
- Li, W., Moore, M.J., Vasileva, N., et al. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 426: 450 – 454.
- Lima, D.L.F.; Dias, A.A., Rabelo, R.S., Cruz, I.D., Costa, S.C., Nigri, F.M.N., Neri, J.R. (2020). Covid-19 in the State of Ceará: behaviors and beliefs in the arrival of the pandemic. *Ciênc. saúde coletiva* 25 (5) • May 2020 • <https://doi.org/10.1590/1413-81232020255.07192020>
- Masters P. S., Perlman S. (2013). “Coronaviridae,” in *Fields Virology*, eds Knipe D. M., Howley P. M., Cohen J. I. (Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).
- Mehra, M.R., Desai, S.S., Ruschitzka, F., Patel, A.N. (2020). Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The lancet*, Published online May 22, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Ranganathan, P., & Aggarwal, R. (2018). *Study designs: Part 1 - An overview and classification*. Perspectives in clinical research, 9(4), 184–186. [https://doi.org/10.4103/picr.PICR\\_124\\_18](https://doi.org/10.4103/picr.PICR_124_18)
- Raoult, D., Drancourt, M., Vestris, G. (1990). Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1512–4. 10.1128/aac.34.8.1512.
- Raoult, D., Houpiqian, P., Tissot Dupont, H., Riss, J.M., Arditi-Djiane, J., Brouqui, P. (1999). Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 159:167–73. 10.1001/archinte.159.2.167.
- Rolain, J.M., Colson, P., Raoult, D. (2007). Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 30:297–308. 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015.
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., et al. (2019). From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 11:59. 10.3390/v11010059
- Organização Pan-Americana De Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). (2020).: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875).
- Piret, J, Boivin, G. (2021). Pandemics Throughout History. *Front Microbiol.* Jan 15;11:631736. 10.3389/fmicb.2020.631736. Erratum in: *Front Microbiol.* 2022. 13:988058.
- Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M., Crawford J. M., McGinn T., Davidson K. W., et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 323 2052–2059. 10.1001/jama.2020.6775
- Rowley A. H., Shulman S. T., Arditi M. (2020). Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J. Clin. Invest.* 130 5619–5621. 10.1172/JCI143840
- Savarino, A., Di Trani, L., Donatelli, I., Cauda, R., Cassone, A. (2006). New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 6:67–9. 10.1016/S1473-3099(06)70361-9
- Savarino, A., Boelaert, J.R., Cassone, A., Majori, G., Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:722- 727.
- Tang, W., Cao, Z., Han, M., Wang, Z., Chen, J., Sun, W., Wu, Y., Xiao, W., Liu, S., Chen, E., Chen, W., Wang, X., Yang, J., Lin, J., Zhao, Q., Yan, Y., Xie, Z., Li, D., Yang, Y., Liu, L., Qu, J., Ning, G., Shi, G., Xie, Q. (2020). Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>

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 Res* 10.1038/s41422020-0282-0.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama [Internet]*. 1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>.

Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C., Peacock S. J., Prescott H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324 782–793. 10.1001/jama.2020.12839

Wilson N., Kvalsvig A., Barnard L. T., Baker M. G. (2020). Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg. Infect. Dis.* 26 1339–1441. 10.3201/eid2606.200320

World Health Organization, <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>, acesso em 1 de novembro de 2022.

Yan, Y., Zou, Z., Sun, Y., Li, X., Xu, K.F., Wei, Y., Jin, N., Jiang, C. (2013). Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 23:300-302.

Zhonghua, Jie He He Hu Xi Za Zhi, (2020). Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia [in Chinese], 43: E019. 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., et al. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382 727–733. 10.1056/NEJMoa2001017