



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

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

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

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

Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de associação de fármacos no tratamento precoce da COVID-19;

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

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

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

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**

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

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

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

Considerando que o Conselho Federal de Medicina autorizou recentemente a prescrição médica da cloroquina e da hidroxicloroquina, em condições excepcionais para o tratamento da COVID-19 (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020).

CORONAVÍRUS COVID-19

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

Classificação dos sinais e sintomas

SINAIS E SINTOMAS LEVES	SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	SINAIS DE GRAVIDADE
<ul style="list-style-type: none"> Anosmia Ageusia Coriza Diarreia Dor abdominal Febre Mialgia Tosse Fadiga Cefaleia 	<ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente + febre persistente diária <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco 	<ul style="list-style-type: none"> Dispneia <p>e/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipotensão

CORONAVÍRUS COVID-19

Orientação de tratamento conforme a Classificação dos Sinais e Sintomas

PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º ao 5º dia	FASE 2 6º ao 14º dia	FASE 3 Após 14º dia
SINAIS E SINTOMAS LEVES	<p><i>Cloroquina</i> D1: 450mg 12/12h D2 ao D5: 450mg 24/24h +</p> <p><i>Azitromicina</i> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p style="text-align: center;"><u>Ou</u></p> <p><i>Sulfato de Hidroxicloroquina</i> D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p><i>Azitromicina</i> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		<i>Prescrever medicamento sintomático</i>
SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	<p><i>Considerar internação</i> <i>Afastar outras causas de gravidade</i> <i>Avaliar presença de infecção bacteriana</i> <i>Considerar corticóide se sinais e sintomas respiratórios</i> <i>Considerar anticoagulação</i></p>		
	<p><i>Cloroquina</i> D1: 450mg 12/12h D2 ao D5: 450mg 24/24h +</p> <p><i>Azitromicina</i> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p style="text-align: center;"><u>Ou</u></p> <p><i>Sulfato de Hidroxicloroquina</i> D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h +</p> <p><i>Azitromicina</i> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p>		

CORONAVÍRUS COVID-19

PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º ao 5º dia	FASE 2 6º ao 14º dia	FASE 3 Após 14º dia
SINAIS DE GRAVIDADE	<i>Internação Hospitalar</i> <i>Afastar outras causas de gravidade</i> <i>Avaliar presença de infecção bacteriana</i> <i>Considerar imunoglobina humana</i> <i>Considerar anticoagulação</i> <i>Considerar pulso de corticóide</i>		
	<i>Sulfato de Hidroxicloroquina</i> <i>D1: 400mg 12/12h</i> <i>D2 ao D5: 400mg 24/24h</i> + <i>Azitromicina</i> <i>500mg 1x ao dia, durante 5 dias</i>		

CORONAVÍRUS

COVID-19

NOTAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme modelo anexo.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. Contra-indicações absolutas ao uso da hidroxicloroquina: gravidez, retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina.
6. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida.
7. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (monitorar), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatrana (reduzir dose de 220 mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.
8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Para pacientes adultos hospitalizados e com sinais de gravidade considerar anticoagulação e pulso de corticóide.
12. Para pacientes adultos com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal respiratório (tosse, dispnéia etc.) na ausência de oximetria.
13. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
14. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a prescrição
15. Investigar e tratar anemia.

CORONAVÍRUS

C O V I D - 1 9

16. Zinco – Para pacientes adultos, considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina
17. Monitorar o uso de anti-coagulantes.
18. Realizar monitoramento eletrocardiográfico
19. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19:
 - hemograma completo, TP e TTPA;
 - PCR (de preferência ultra sensível);
 - TGO, TGP, GGT, creatinina e uréia;
 - Glicemia;
 - ferritina, D-dímero, DHL;
 - troponina / CK MB;
 - vitamina D;
 - Na/K/Ca/Mg;
 - RT-PCR SARS-Cov-2;
 - sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2;
 - teste molecular rápido para coronavírus.
20. Exames de imagem de relevância na COVID-19:
 - ECG;
 - TC TÓRAX.



REFERÊNCIAS

1. Bertsias et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov; 71(11): 1771–1782. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
2. Bowling, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
4. Browning D.J. Pharmacology of Chloroquine 2 and Hydroxychloroquine. Chapter 2 in D.J. Browning, *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*, 35 DOI 10.1007/978-1-4939-0597-3_2, © Springer Science+Business Media New York 2014.
5. Calucci et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>.
6. Chaomin et al. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.20200994 (BENEFÍCIO CORTICÓIDE)
7. Chauhan, A. and Tikoo, A., 2015. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV medicine*, 16(10), pp.585-590.
8. Chen et al., Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
9. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University* March 2020. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
10. Chinese Clinical Trial Registry. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [internet publication].
11. Chinese Clinical Trial Registry. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [internet publication].



12. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19
13. Christian A. Devaux, Jean-Marc Rolain, Philippe Colson, Didier Raoult. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>.
14. COE – Centro de Operações de Emergência do Ministério da Saúde, Versão 1, 16 de maio de 2020.
15. Colson et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932> 0924-8579/© 2020 Published by Elsevier B.V.
16. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
17. Cortegiani et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.
18. Czuppon et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>.
19. Davido et al. on behalf of the COVID-19 RPC Team Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in- hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>.
20. Divala et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct; 18(10): 1097–1107. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30415-8
21. DOI:10.1101/2020.05.02.20080036 (BENEFÍCIO HCQ AZI E ZINCO)
22. Donatelli I, Campitelli L, Di Trani L, et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *J Gen Virol* 2001; 82: 623–30.

CORONAVÍRUS COVID-19

23. Elisabeth Mahase. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252 (Published 26 March 2020).
24. European Medicines Agency. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. 2020 [internet publication].
25. Fernandes TF. Suplementação de Nutrientes. In Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, ano 4, N° 5, 2019, ISSN 2448-4466.
26. G1. Internet, <https://g1.globo.com/ce/ceara/noticia/2020/04/08/pesquisadores-propoem-uso-da-hidroxicloroquina-em-profissionais-de-saude-que-estao-em-contato-direto-com-infetados-no-ceara.ghtml>
27. Gao J, Tian Z, and Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
28. Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci. Trends 14, 72–73 (2020).
29. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
30. Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T. and Honoré, S., 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, p.105949.
31. Gordon et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.002386>.
32. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaio Clínicos. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
33. Hospital Israelita Albert Einstein. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). Clinical Trials. Internet,

CORONAVIRUS COVID-19

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&entry=BR&draw=2&rank=3>
- <https://www.cebm.net/.../chloroquine-and-hydroxychloroquine-.../>
34. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-begins-clinical-trial-hydroxychloroquine-azithromycin-treat-covid-19>
 35. Huang et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20081059>.
 36. International Pneumologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, Published on 22nd april 2020.
 37. James M. Sanders, PhD, PharmD; Marguerite L. Monogue, PharmD; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD; James B. Cutrell, MD. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019 Published online April 13, 2020.
 38. Jones G, Willett P, Glen RC, Leach AR, Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J Mol Biol* 1997; 267: 727–48.
 39. Joshi SR, Butala N, Patwardhan MR, Daver NG, Kelkar D. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. *J Assoc Phys India* 2004; 52: 597–98.
 40. Kaapor KM & Kaapor A. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042366>.
 41. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 264–68.
 42. Keyaerts, E., Li, S., Vijgen, L., Rysman, E., Verbeeck, J., Van Ranst, M. and Maes, P., 2009. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(8), pp.3416-3421.
 43. Kwiek JJ, Haystead TA, Rudolph J. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry* 2004; 43: 4538–47.
 44. Lallo et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016 Jun; 72(6): 635–649.
 45. Liu W & Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>.

CORONAVIRUS COVID-19

46. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W. and Wang, M., 2020. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6(1), pp.1-4.
47. Lori F, Foli A, Groff A, et al. Optimal suppression of HIV replication by low- dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS* 2005; 19: 1173–81.
48. Luchters SMF, Veldhuijzen NJ, Nsanzabera D, et al. A phase I/II randomised placebo controlled study to evaluate chloroquine administration to reduce HIV-1 RNA in breast milk in an HIV-1 infected breastfeeding population: the CHARGE Study. XV International Conference on AIDS; Bangkok, Thailand; July 11–16, 2004. Abstract TuPeB4499.
49. Membrillo et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v2>.
50. Miller DK, Lenard J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3605–09.
51. Million, et al., Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.
52. 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]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 20;43(0):E019.
53. 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]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-8. Abstract
54. National Center for Biotechnology Information. MMDB—Entrez's Structure Database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/MMDB/mmdb.shtml> (accessed Dec 14, 2005).
55. Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 184–88.

CORONAVÍRUS COVID-19

56. Paton NI, Aboulhab J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Med* 2005; 6: 13–20.
57. Poon et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynecol Obstet* 2020; 1–14. DOI:10.1002/ijgo.13156
Chloroquine
58. Riou B, Barriot P, Rimalho, A., Baud FJ. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 318, Number 1, January 7, 1988. pp. 1-6.
59. Ruffatti et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost* 2018;118:639–646. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0038-1632388>
60. Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S. and Saffaei, A., 2020. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, p.105945.
61. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases* Vol. 6 February 2006.
62. Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 35: 223–32.
63. Savarino, A., Boelaert, J.R., Cassone, A., Majori, G. and Cauda, R., 2003. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*, 3(11), pp.722-727.
64. Shibata M, Aoki H, Tsurumi T, et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *J Gen Virol* 1983; 64: 1149–56.
65. Silva APR, Vitolo MR, Zara LF et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria* - Vol. 82, Nº3, 2006, 227-231.
66. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A, Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011>.

CORONAVÍRUS COVID-19

67. Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, 2005; 28: 437- 443).
68. Tang et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open–label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>.
69. Van Thuan Hoang, Valérie Giordanengo, Vera Esteves Vieira, Hervé Tissot Dupont, Philippe Colson , Eric Chabriere, Bernard La Scola, Jean-Marc Rolain, Didier Raoult , Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
70. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69.
71. Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B.R., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Seidah, N.G. and Nichol, S.T., 2005. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*, 2(1), p.69.
72. Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271 (2020).
73. 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).
74. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C. and Zhan, S., 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 Disease*.
75. Yu et al. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20073379>.
76. Zhao et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Apr 23 : 1–12. doi: [10.1007/s10096-020-03897-6](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03897-6)