



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS**

**PROPOSTA DE ESQUEMA PROFILÁTICO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE ASSINTOMÁTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DE CASOS SUSPEITOS, OU CONFIRMADOS, DA COVID-19:**

**Maria Elisabete Amaral de Moraes MD, PhD**

**Profa. Titular de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFC**  
**Coordenadora do Centro de Pesquisa Clínica do NPDM**

**Manoel Odorico de Moraes, MD, PhD**

**Prof. Titular de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFC**  
**Diretor do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos**

**Anastácio de Queiroz Sousa, MD, PhD**

**Prof. Associado III do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFC**  
**Chefe do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFC**

## **INTRODUÇÃO**

O coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), vírus responsável pela doença respiratória provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é responsável por mais de 964.603 casos positivos e 49.240 mortes em todo o mundo (02 de abril, 14:48 GMT; <https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

Análogos da cloroquina inibem a acidificação dos endossomos e exibem in vitro uma atividade antiviral inespecífica em alta concentração micromolar contra uma ampla gama de vírus emergentes (HIV, dengue, hepatite C, chikungunya, influenza, Ebola, SARS e MERS) e, mais recentemente, COVID-19 (1-2).

Embora não existam medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) ou pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para prevenir ou tratar o COVID-19, o fármaco hidroxicloroquina, associado à azitromicina, demonstrou inibir o crescimento de SARS-CoV-2 in vitro.

Com o número de casos de COVID-19 e o número de mortes de profissionais de saúde atuando na linha de frente vem aumentando a cada dia que passa, houve a necessidade urgente de utilizar medicamentos com potencial de prevenir infecções por SARS-CoV-2, bem como de atenuar a gravidade das infecções resultantes, o que levou ao uso em circunstâncias especiais ("off label" ou "uso compassivo"), de hidroxicloroquina e azitromicina.

Existe uma forte racionalidade para o uso da cloroquina no tratamento de infecções por microrganismos intracelulares. Assim, a cloroquina e seu análogo hidroxicloroquina são utilizados há quase 80 anos na profilaxia e terapêutica para a malária. Atualmente a hidroxicloroquina é utilizada no tratamento da artrite reumatoide, no lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, porfiria e na artrite idiopática juvenil. Em 2017, foi o 128º medicamento mais prescrito nos Estados Unidos, com mais de cinco milhões de prescrições.

## **PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Os profissionais de saúde estão na linha de frente no combate à Pandemia de COVID-19 e, como tal, estão expostos a riscos que os colocam em alta probabilidade de infecção. Os riscos incluem exposição a patógenos, longas horas de trabalho, sofrimento psicológico, fadiga, desgaste profissional, estigma e violência psicológica, além de em alguns momentos haver escassez de equipamentos de proteção individual (máscaras, luvas, óculos, aventais,

desinfetante para as mãos, sabão e água, material de limpeza), requisitos fundamentais de segurança e saúde ocupacional.

Os últimos dados da Espanha mostram que aproximadamente 14% dos casos de COVID-19 são de profissionais da saúde. Na Itália, pelo menos 2.629 profissionais foram infectados pelo coronavírus, desde o início da pandemia em fevereiro (report published on Wednesday by Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze or GIMBE - Italy's Group for Evidence-based Medicine).

Embora, não disponhamos dos números oficiais de profissionais da saúde que testaram positivo para COVID-19, é do conhecimento geral que centenas deles foram a óbito no exercício de suas funções. Só no Irã 291 óbitos foram registrados até o dia 10 de março de 2020. O número de profissionais de saúde infectados até a presente data (30/03/2020) é de aproximadamente 6,4 mil na Itália, 4 mil na Espanha e 1,7 mil na China. O número de óbitos entre esses profissionais ainda é incerto. Sabe-se que na Itália 51 médicos já faleceram e o número de óbitos entre todos os profissionais da saúde que estão na linha de frente da batalha contra a COVID-19 continua aumentando.

## **USO PROFILÁTICO DE HIDROXICLOROQUINA NA INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS**

Em 28 de março de 2020 a “Força Nacional de combate à COVID-19” na Índia, constituída pelo Conselho de Pesquisa Médica da Índia (Indian Council for Medical Research) recomendou o uso de hidroxicloroquina como medicação profilática em população de alto risco (profissionais de saúde assintomáticos envolvidos no tratamento de casos suspeitos ou confirmados de doença COVID-19 e contatos domésticos assintomáticos de casos confirmados em laboratórios).

### **JUSTIFICATIVA PARA USO**

#### **HIDROXICLOROQUINA**

Possui atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2 e pode ter propriedades imunomoduladoras. Ao nível celular, esses fármacos antimaláricos se acumulam nas vesículas intracelulares, como endossomas e lisossomos, onde são protonados, levando ao aumento do pH vesicular. Por sua vez, isso inibe a atividade das proteases dependentes de pH envolvidas no processamento

intracelular de proteínas secretoras com vários efeitos imunológicos e não imunológicos, incluindo o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e interleucina 6.

Os mecanismos podem incluir a inibição de enzimas ou processos virais como DNA polimerase e RNA viral, glicosilação de proteínas virais, transporte de partículas de vírus e liberação de vírus. Outros mecanismos também podem envolver ACE2 inibição do receptor celular, acidificação na superfície da membrana celular inibindo fusão do vírus e imunomodulação na liberação de citocinas. Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina possuem propriedades antivirais *in vitro*. Acredita-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina atuem nos estágios de entrada e pós-infecção da infecção por SARS-CoV e SARS-CoV-2, provavelmente por efeitos no pH endossômico e na subglicosilação resultante dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que são necessários para a entrada viral. Com base nesses dados *in vitro*, foi levantada a hipótese de que a hidroxicloroquina, mais do que a cloroquina, pode ter eficácia terapêutica na pandemia de COVID-19 por prevenir a infecção por SARS-CoV-2 inibindo a entrada viral mediada por ACE2 (ou seja, profilaxia da infecção) e também por atenuar a tempestade de citocinas pós-viral observada em casos graves de COVID-19 através de uma multiplicidade de mecanismos imunomoduladores (isto é, tratamento de infecção ativa / e dos efeitos imunes da infecção viral).

## ZINCO

Estudos em cultura de células, altas concentrações de  $Zn^{2+}$  e a adição de compostos que estimulam o transporte celular de  $Zn^{2+}$ , mostraram a inibição da replicação de vários vírus de RNA, incluindo vírus influenza, vírus sincicial respiratório e vários picornavírus, sugerindo que os níveis intracelulares de  $Zn^{2+}$  afetam uma etapa comum no ciclo replicativo desses vírus. Para alguns vírus, esse efeito foi atribuído à interferência no processamento da poliproteína viral. Também foi demonstrado que a combinação de  $Zn^{2+}$  e PT (pyrithione) em baixas concentrações (2 mM  $Zn^{2+}$  + e 2 mM PT) inibe a replicação do SARS-coronavírus (SARS-CoV) e do vírus da arterite equina (EAV) em cultura de células. Em 2010 pesquisadores da Universidade da Carolina do Norte, EUA, mostraram que o  $Zn^{2+}$  inibe eficientemente a atividade de síntese de RNA dos RTCs de ambos os vírus. Estudos enzimáticos usando RdRps recombinantes (SARS-CoV nsp12 e EAV nsp9) purificados de *E. coli* revelaram subsequentemente que o  $Zn^{2+}$  inibia diretamente a atividade *in vitro* de ambas as polimerases de nidovírus.

Interferons lambda (IFNL), IFN- $\lambda$  são citocinas pró-inflamatórias importantes na infecção viral aguda e crônica. Em 2017 pesquisadores da Universidade de Sydney-Austrália evidenciaram que o zinco interfere com a ligação do IFN-3 ao receptor 1 do IFNL (IFNLR1) resultando em diminuição da atividade antiviral

A hidroxicloroquina associada ao zinco pode ter efeitos antivirais contra a SARS-COV2, o que potencialmente pode prevenir a COVID-19.

## **PROPOSTA DE UM ESQUEMA PROFILÁTICO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE ASSINTOMÁTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DE CASOS SUSPEITOS OU CONFIRMADOS DA COVID-19:**

### **HIDROXICLOROQUINA:**

400 mg duas vezes, no dia 1 (almoço e jantar).

400 mg uma vez ao dia, no dia 2, 3, 4, e 5 (almoço ou jantar), seguidos por 400 mg uma vez por semana durante as próximas 7 semanas.

**ZINCO:** 66 miligramas de sulfato de zinco por dia após a refeição (almoço ou Jantar) durante 8 semanas.

### **CONTRAINDICAÇÕES**

Em pessoas com caso conhecido de retinopatia, insuficiência hepática, insuficiência renal, hipersensibilidade conhecida à compostos de 4-aminoquinolina, doenças inflamatórias do cólon, ECG com QT longo ou arritmias.

### **EFEITOS COLATERAIS**

Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e ocasional dor abdominal com diarreia leve, que geralmente melhoram com o tempo.

Os efeitos adversos mais graves afetam o olho, como a retinopatia relacionada à dose como uma preocupação, mesmo após a interrupção do uso da hidroxicloroquina. Tais problemas de visão são mais prováveis de ocorrer em indivíduos que tomam altas doses por muitos anos,

indivíduos com 60 anos ou mais, ou naqueles com doença renal ou hepática significativa. Ressalte-se que a retinopatia pelo uso da hidroxicloroquina é muito rara na dose proposta.

Os efeitos adversos podem incluir: dor de cabeça, tontura, perda de apetite, náusea e vômito, diarreia, dor de estômago/cólicas abdominais e erupção cutânea.

Os efeitos colaterais menos comuns incluem erupção cutânea, alterações no pigmento da pele alterações capilares e fraqueza muscular. Raramente, a hidroxicloroquina pode levar à anemia. Isso pode acontecer em indivíduos com deficiência de G6PD ou porfiria.

**SE VOCÊ APRESENTAR ALGUM DOS SEGUINTE SINAIS/SINTOMAS, SUSPENDA O MEDICAMENTO E COMUNIQUE AO MÉDICO RESPONSÁVEL POR SUA PRESCRIÇÃO:**

Alterações visuais, sensibilidade à luz, visão a distância embaçada, lampejos ou estrias de luz, dificuldade em ouvir, zumbido, fraqueza ou dor muscular, sangramento ou hematomas na pele, clareamento ou perda de cabelo, alterações no humor ou alterações mentais, arritmias, sonolência, convulsões, tosse e diarreia.

**PREOCUPAÇÕES DE SEGURANÇA**

Embora os perfis de segurança coletiva da cloroquina e da hidroxicloroquina sejam relativamente favoráveis, ambos os medicamentos bloqueiam o canal de potássio hERG / Kv11.1 codificado por KCNH2 e podem prolongar potencialmente o QTc, com risco de arritmias cardíacas (por exemplo, prolongamento do intervalo QT).

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**NÃO É RECOMENDADO** o uso de hidroxicloroquina com nenhum dos seguintes medicamentos.

Amisulprida; Aurotioglucose; Bepridil, Cisaprida, Dronedarona, Mesoridazina, Pimozida, Piperaquine, Saquinavir, Sparfloxacina, Terfenadina, Tioridazina, Ziprasidona

**O USO DESTES MEDICAMENTOS COM QUALQUER UM DOS SEGUINTE S MEDICAMENTOS GERALMENTE NÃO É RECOMENDADO, MAS PODE SER NECESSÁRIO EM ALGUNS CASOS. SE OS DOIS MEDICAMENTOS FOREM PRESCRITOS EM CONJUNTO, O SEU**

## **MÉDICO PODE ALTERAR A DOSE OU A FREQUÊNCIA COM QUE VOCÊ USA UM OU AMBOS OS MEDICAMENTOS.**

Alfuzosina, Amiodarona, Amitriptilina, Anagrelida, Apomorfina, Aripiprazol, Aripiprazol, Lauroxil, Trióxido de Arsênico, Asenapina, Astemizol, Atazanavir, Auranofin, Azitromicina, Bedaquilina, Buprenorfina, Busserelina, Ceritinibe, Clorpromazina, Ciprofloxacina, Citalopram, Claritromicina, Clofazimina, Clomipramina, Clozapina, Crizotinibe, Ciclobenzaprina, Dabrafenibe, Dasatinibe, Degarelix, Delamanida, Desipramina, Deslorelina, Deutetrabenazina, Disopiramida, Dofetilida, Dolasetrona, Domperidona, Donepezil, Doxepina, Droperidibidina, Familidina, Efastina Felbamato, Fingolimode, Flecainida, Fluconazol, Fluoxetina, Formoterol, Foscarnet, Fosfenitoína, Galantamina, Gatifloxacina, Gemifloxacina, Glasdegib, Gonadorelina, Goserelina, Granisetrona, Halofantrina, Haloperidol, Hoperelina, Histrelin, Hidroxiquinina, Hidroxizina, Ibutilide, Iloperidona, Imipramina, Inotuzumab Ozogamicina, Itraconazol, Ivabradine, Ivosidenib, Ketoconazole, Lapatinibe, Lefamulin, Lenvatinib, Leuprolide, Levofloxacina, Lofexidine, Lumefantrine, Macimorelin, Mefloquine, Metadona, Metotrimeprazina, Metronidazole, Mifepristone, Mizolastine, Moricizine, Moxprolacina, Noxiflacina, Octreotide, Ofloxacina, Olanzapina, Ondansetrona, Osimertinibe, Paliperidona, Panobinostat, Paroxetina, Pasireotida, Pazopanibe, Pentamidina, Perfenazina, Pimavanserina, Pipamperona, Pitolisant, Posaconazol, Probuco, Procainamida, Proclorperazina, Prometazina, Propafenona, Protriptilina, Quetiapina, Quinidina, Quinino, Ranozalina, Ribociclib, Rilpivirine, Risperidona, Ritonavir, Sertindol, Sertralina, Sevoflurano, Siponimod, Fosfato de sódio, Fosfato de sódio dibásico, Fosfato de sódio monobásico, Solifenacina, Sorafenibe, Sotalol, Sulpirida, Sultoprida, Sunitinibe, Tacrolimus, Tamoxifeno, Telaprevir, Telavancina, Telitromicina, Tetrabenazina, Tizanidina, Tolterodina, Toremfene, Toroxifina, Toxifenidina, Trazodona, Triclabendazol, Trimipramina, Triptorelina, Vandetanibe, Vardenafila, Vemurafenibe, Venlafaxina, Vilanterol, Vinflunina, Voriconazol, Vorinostat, Zotepina, Zuclopentixol.

## **OUTRAS INTERAÇÕES**

O uso de álcool ou tabaco com certos medicamentos também pode causar interações. Discuta com seu médico o uso de seu medicamento com alimentos, álcool ou tabaco.

## **OUTROS PROBLEMAS MÉDICOS -**

A presença de outros problemas médicos pode afetar o uso deste medicamento. Informe o seu médico se tiver outros problemas médicos, especialmente:

Alergia a compostos de 4-aminoquinolina (por exemplo, cloroquina) - não deve ser usado nessa condição.

Diabetes, Problemas oculares ou visuais, Problemas musculares, Problemas nervosos, Porfíria, Psoríase, Doenças do trato gastrointestinal, Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (risco de anemia hemolítica), Doença renal ou hepática (uso com cautela). Os efeitos podem ser aumentados devido à diminuição da eliminação/clearance.

## **FARMACOCINÉTICA – FARMACODINÂMICA DA HIDROXICLOROQUINA**

A hidroxicloroquina possui farmacocinética semelhante à cloroquina, com rápida absorção e eliminação gastrointestinal e pelos rins. As enzimas do citocromo P450 (CYP2D6, 2C8, 3A4 e 3A5) metabolizam a hidroxicloroquina em N-desetil-hidroxicloroquina.

Após dose oral única de 200 mg em voluntários saudáveis, a concentração média máxima de hidroxicloroquina no sangue foi de 129,6 ng / mL, com T<sub>max</sub> de 3,26 horas, e meia-vida de 537 horas (22,4 dias). Os parâmetros farmacocinéticos não foram significativamente diferentes no intervalo de doses terapêuticas de 155 mg e 310 mg, indicando cinética linear.

Após administração oral crônica de hidroxicloroquina, foram encontrados níveis significativos dos metabólitos desetil-hidroxicloroquina (DHCQ), desetilcloroquina (DCQ) e bidesetil-hidroxicloroquina (BDCQ) no plasma e no sangue, sendo o DHCQ o metabólito principal. A meia-vida de absorção foi de aproximadamente 3 a 4 horas e a meia-vida terminal variou de 40 a 50 dias. A meia-vida longa pode ser atribuída à captação extensiva de tecidos, e não pela diminuição da excreção. Os níveis plasmáticos máximos de hidroxicloroquina foram observados em cerca de 3 a 4 horas.

## **RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES**

É importante ressaltar que os profissionais de saúde sob quimioprofilaxia não devem negligenciar as normas de segurança. Devem continuar seguindo todas as medidas de saúde



pública prescritas, como lavar as mãos com frequência, seguir as recomendações de proteção respiratórias (proteção para tosses, espirros), manter distância mínima de 1m e usar equipamento de proteção individual adequados (quando trabalhando).

Os profissionais de saúde devem auto monitorar sua saúde e reportar-se imediatamente às autoridades, caso apresentem sintomas de síndrome gripal ou relacionados ao COVID-19.

Os contatos de alto risco de um caso positivo de COVID-19 de profissional de saúde colocado sob quimioprofilaxia devem permanecer em quarentena e serem monitorados de perto.

O medicamento deve ser administrado apenas sob a prescrição de um médico. As contraindicações mencionadas nas recomendações devem ser rigorosamente seguidas.

Se o profissional de saúde em quimioprofilaxia desenvolver outros sintomas, que não os de uma síndrome gripal ou relacionados com o COVID-19, deve procurar imediatamente aconselhamento médico.

## **CONCLUSÕES**

Não existe medicamento sem efeitos colaterais, entretanto a hidroxicloroquina tem se mostrado segura quando utilizada nas doses recomendadas e por tempo reduzido (menos de três meses). Em medicina as decisões são tomadas sempre avaliando o binômio risco/benefício. Como essa pandemia provocada pelo coronavírus continua a se disseminar dizimando milhares de vidas, incluindo profissionais de saúde, achamos importante utilizar os nossos conhecimentos para sugerir uma terapêutica profilática com um medicamento relativamente seguro, para os profissionais de saúde que se encontram na linha de frente do combate a SARS-CoV-2.

Embora, não exista nenhum ensaio clínico publicado sobre a profilaxia da COVID-19 usando hidroxicloroquina, o esquema proposto está baseado no mesmo princípio de prevenção da Malária quando o indivíduo se desloca para uma área endêmica. Foi alicerçada também na determinação do *Indian Council for Medical Research* que está fazendo o uso profilático da hidroxicloroquina para os profissionais de saúde e também para os contatos familiares assintomáticos. Além disso, pode-se justificar o seu uso profilático como uma “terapia de Salvamento Experimental” considerando o elevado número de profissionais que já contraíram a COVID-19 em todo o mundo, da mesma forma como está sendo proposto o uso da hidroxicloroquina para os pacientes com sintomatologia leve, moderada e grave com a mesma

doença. Seria o mesmo que realizar um estudo Fase II: um tipo específico de voluntários (profissionais da saúde) com uma terapia profilática exposto à uma doença.

A associação com zinco está fundamentada na literatura pela sua atividade em diversas doenças virais, especialmente nas crianças.

Sugerimos realizar também, antes de iniciar a profilaxia com Hidroxicloroquina e sulfato de zinco, para maior segurança:

- Um eletrocardiograma basal e outro após 72h.
- Avaliar parâmetros bioquímicos (incluindo cálcio, potássio, magnésio, zinco e cobre);
- Avaliar parâmetros hematológicos.

Esperamos que uma ampla adoção e utilização deste esquema terapêutico possa reduzir o número de infectados e, conseqüentemente, o número de mortes entre os profissionais de saúde. Entretanto, é importante ressaltar que, como ainda não existem evidências que comprovem a eficiência desta proposta, as medidas preventivas de contaminação, como o uso de EPIs, não devem ser negligenciadas.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the U.S. -. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
2. A novel coronavirus outbreak of global health concern - Chen Want et al. The Lancet. January 24, 2020
3. AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf. Ministry of Health & Family Welfare, New Delhi, India.
4. Case fatality risk of influenza A(H1N1pdm09): a systematic review - Epidemiology. Nov. 24, 2013
5. CDC Confirms Person-to-Person Spread of New Coronavirus in the United States - CDC Press Release, Jan. 30, 2020
6. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China - Wang et. al, JAMA, Feb. 7, 2020
7. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health: interim

- guidance, 19 March 2020; WHO/2019-nCov/HCW\_advice/2020.2; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331510>.
8. Early Transmissibility Assessment of a Novel Coronavirus in Wuhan, China - Maimuna Majumder and Kenneth D. Mandl, Harvard University - Computational Health Informatics Program - Posted: 24 Jan 2020 Last revised: 27 Jan 2020
  9. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(11) :722-727. DOI: [10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
  10. Effect of Zinc Salts on Respiratory Syncytial Virus Replication. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Mar. 2004, p. 783–790
  11. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v1>.
  12. Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China - Zhidong Cao et al., Jan. 29, 2020
  13. Guide to understanding the 2019 novel coronavirus. *Mayo Clin Proc.* 2020. [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30147-6/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30147-6/fulltext)
  14. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/hydroxychloroquine-oral-route/description/drg-20064216>
  15. Human-to-human transmission of Wuhan virus outside of China, confirmed in Germany, Japan and Vietnam - *The Online Citizen*, Jan. 29, 2020
  16. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
  17. Hydroxychloroquine: From Malaria to Autoimmunity. *Clinic Rev Allerg Immunol* 42, 145–153 (2012). <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8243-x>
  18. International Health Regulations Emergency Committee on novel coronavirus in China - WHO, January 30, 2020
  19. Novel coronavirus (2019-nCoV) - Australian Government Department of Health
  20. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports - World Health Organization (WHO)
  21. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic prediction - Jonathan M. Read et al, Jan. 23, 2020.
  22. Outbreak Notification - National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China

23. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak , 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.20018952>
24. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 30 (3): 269-271. Mar 2020.
25. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV - 25 January 2020 - Imperial College London
26. Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) - WHO, January 23, 2020
27. Symptoms of Novel Coronavirus (2019-nCoV) – CDC. <https://www.cdc.gov/>
28. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. Pharmacology research and perspectives. 2017;5:e00293
29. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019nCoV) in Wuhan, China - Journal of Medical Virology, Jan. 29, 2020
30. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. American College of Cardiology - Cardiology Magazine; Mar 29, 2020;
31. Who: "Live from Geneva on the new #coronavirus outbreak"
32. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (02 de abril, 14:48 GMT, 2020).
33. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN-λ3. Nature Communications 2017; 8: 15245.

## **OUTRAS FONTES DE INFORMAÇÃO**

34. Wuhan lockdown 'unprecedented', shows commitment to contain virus: WHO representative in China - Reuters. January 23, 2020
35. China's National Health Commission news conference on coronavirus - Al Jazeera. January 26, 2020
36. CMO confirms cases of coronavirus in England - CMO, UK, Jan. 31, 2020
37. Coronavirus in France: what you need to know - The Local France, Jan. 31, 2020
38. First two persons infected with coronavirus identified in Russia - Tass, Jan. 31, 2020
39. Coronavirus: Window of opportunity to act, World Health Organization says - BBC, Feb,\. 4, 2020