



REVISÃO SOBRE O USO DA CLOROQUINA E DA HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19

ARTIGO DE REVISÃO

CHAVES, Jhosyton Correia¹, OTT, Thiely Rodrigues²

CHAVES, Jhosyton Correia. OTT, Thiely Rodrigues. **Revisão Sobre O Uso Da Cloroquina E Da Hidroxicloroquina No Tratamento Dos Pacientes Acometidos Pela Covid-19**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 04, Vol. 13, pp. 43-64. Abril de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/pacientes-acometidos>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/pacientes-acometidos

RESUMO

O novo Coronavírus (SARS-Cov 2) foi identificado em Wuhan, China. Rapidamente se espalhou pelo mundo causando a Covid-19 e se tornou uma Pandemia, declarada em março, pela OMS. Visando obter um tratamento eficaz contra a doença, diversas pesquisas desenvolveram testes com dois medicamentos: Cloroquina e Hidroxicloroquina, associadas ou não a outros medicamentos. A Cloroquina e a Hidroxicloroquina são medicamentos antigos, utilizados principalmente para tratamento da Malária, além de serem medicamentos considerados essenciais em sistemas de Saúde pela OMS. Apesar de sua segurança e eficácia, existem efeitos tóxicos no uso dos medicamentos, especialmente da Cloroquina. Entre os efeitos relatados, estão a toxicidade ocular, enjoos, náuseas e problemas intestinais. Os dados presentes neste trabalho foram obtidos através de pesquisas na literatura utilizando palavras-chave específicas para encontrar resultados requeridos em portais como *Scielo*, *Scholar Google*, *The New England Journal Of Medicine* e *The Lancet*. O objetivo deste trabalho foi verificar a eficácia da Cloroquina e da Hidroxicloroquina, associadas ou não a outros medicamentos nos testes clínicos encontrados na literatura. Os resultados demonstram que os medicamentos, apesar de demonstrarem algum potencial in vitro, não indicam resultados benéficos in vivo, na maioria dos trabalhos consultados, não diminuindo o risco de morte, desenvolvimento ou sintomas da Covid-19. Um único artigo foi totalmente favorável ao uso, mas os dados e os métodos utilizados pelo mesmo contêm muitas limitações como a desistência de pacientes e a morte de outros ao longo dos dias de tratamento.

Palavras-chave: Cloroquina, Hidroxicloroquina, Covid-19, Tratamento.



1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus (*Sars-Cov 2*) causador da Covid-19 foi identificado em dezembro de 2019, em Wuhan, China, causando uma pneumonia desconhecida em diversas pessoas que estiveram em contato com o Mercado de Frutos do Mar de Huanan. Rapidamente, alguns dos infectados pela até então desconhecida pneumonia, desenvolveram síndrome respiratória aguda grave, estresse respiratório, entre outros sintomas (CHEN *et al*, 2020). Em 11 de Março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a doença como uma Pandemia, que classifica o patógeno no mais alto grau de perigo, obrigando os países a tomarem medidas preventivas para evitar a disseminação do vírus (WHO, 2020). Dados de setembro observados no Mapa da Doença da John Hopkins *University* mostram mais de 30 milhões de casos totais e mais de 1 milhão de mortes por Covid 19, sendo que o Brasil até o momento registrou mais de 4 milhões de casos e mais de 130 mil mortes.

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi notificado em 26 de fevereiro (MACEDO *et al*, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A doença avançou rapidamente no Brasil, elevando cada vez mais o número de casos e óbitos. Um problema encontrado no cenário brasileiro é o baixo número de testagens por diversos motivos, entre eles a falta dos testes disponíveis no mercado, muitos sendo comprados em massa por países europeus antes da Pandemia ser declarada e o baixo financiamento voltado para ciência e indústria, que poderia favorecer o desenvolvimento de testes em número capaz de atingir o ideal da testagem em massa. Dados obtidos através do *Our World In Data* (OWID, 2020) mostram que o Brasil realizava, em dados obtidos até 29 de maio, apenas 2,28 testes a cada mil habitantes, contrastando absurdamente com a Nova Zelândia, que no mesmo período realizava 57,83 testes por cada mil habitantes, e com Portugal, realizando cerca de 81,7 testes a cada mil habitantes. Esses números demonstram que um dos principais problemas no cenário Brasileiro é o baixo número de testagens, dificultando muito o combate à doença no Brasil, onde São Paulo e Rio de Janeiro são os estados com maior número de casos e óbitos. Um artigo de Fongaro *et al*. (2020) divulgou resultados preliminares indicando que o *Sars-Cov 2* já estaria presente em amostras de esgotos de novembro de 2019 no Município



de Florianópolis, em Santa Catarina. Esses dados podem indicar que o vírus estaria circulando bem antes dos primeiros casos notificados no Brasil.

O Sars-Cov 2 pertence à família *Coronaviridae*, que por sua vez pertencem a Ordem *Nidovirales*, conhecida desde os anos 60 quando um vírus deste grupo foi identificado pela primeira vez em seres humanos (MAHASE, 2020). No entanto, houve outros dois casos em que um Coronavírus causou grandes problemas de saúde em 2002, o coronavírus causador da SARS, que causava uma grave pneumonia em alguns dos pacientes, foi identificado na China e ao longo de 2002 e 2003 causou mais de 800 mortos e cerca de 8 mil contaminados até ser considerada controlada em 2004 (WHO).

Em 2012 o coronavírus *MERS Cov*, causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, foi identificado na Arábia Saudita e se espalhou para alguns países da África, Europa e no próprio continente asiático. A doença deixou mais de 200 mortos e mais de 600 contaminados até 2014, conforme dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Dados mais recentes da OMS indicam que até novembro de 2019, 2494 casos foram confirmados em laboratórios e 895 mortes foram registradas. A Arábia Saudita é o país com mais casos e mortes, sendo 2102 casos e 780 mortes.

O Sars Cov-2 é um RNA vírus envelopado de fita simples e sentido positivo com alta capacidade de infecção e dispersão, ainda, de acordo com Souza *et al.* (2020) apresenta estrutura formadora do complexo replicase transcriptase que codifica proteínas não-estruturais. O sistema alvo do Sars Cov 2 é o respiratório, afetando as células dos pulmões, onde o vírus se liga nas células pulmonares por meio da região s1 da Glicoproteína *Spike* nos receptores da ACE2, enzima convertidora de angiotensina, resultando na infecção após o vírus se fundir totalmente às membranas celulares. Segundo Shu *et al.* (2020), o vírus produz uma série de proteínas não estruturais como as do tipo Papaína e quimiotripsinas, sendo importantes na replicação viral, ainda, substituições na estrutura dos aminoácidos da Glicoproteína *spike* representam um desafio enorme no tratamento e podem gerar variantes do Sars Cov 2 ainda mais perigosas e resistentes.



Conforme consta nos portais do Ministério da Saúde do Brasil, a doença é transmitida através do contato direto com pessoas doentes por espirro, escarro, aperto de mão com subsequente não higienização das mãos ou indiretamente através de superfícies contaminadas, entre outros. A melhor forma de se prevenir a doença é através da constante higienização das mãos, uso de máscaras e praticando o isolamento social, evitando assim que o vírus circule. Pessoas com Comorbidades como Diabetes, hipertensão e problemas respiratórios em geral, além de pessoas acima dos 60 anos, são consideradas grupos de risco e devem ter atenção e cuidados especiais, pois são nesses grupos onde a chance de agravo e óbitos são maiores.

Os sintomas mais comuns, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, são a Tosse, Febre, dores na garganta e dificuldade respiratória. Boa parte dos pacientes podem ter sintomas leves ou serem assintomáticos, quando não há manifestação física da doença, enquanto outra parte desenvolve sintomas mais agressivos, com alguns casos requerendo intervenções mais extremas como ventilação mecânica assistida. Há relatos que verificam ocorrência de diarreia, manifestação clínica também encontrada no trabalho de Chen *et al.* (2020), onde 2% dos pacientes acometidos pela doença manifestaram este sintoma. Novamente Chen *et al.* (2020), em um trabalho com 99 pacientes contaminados pela doença, verificam que o sintoma mais comum é a febre, se manifestando em 83% dos pacientes, seguido de tosse (82%) e dificuldades para respirar (31%). Outros sintomas incluem dores musculares, confusão mental, dores no peito e vômitos. Em Guan *et al.* (2020), amostras de 1099 pacientes confirmados laboratorialmente foram examinadas e os achados incluíram febre em 88% dos pacientes, tosse em 67%, escarro em 33%, entre outros, incluindo a diarreia em cerca de 3% dos casos. Foram encontrados neste estudo pacientes com Linfocitopenia (83%), trombocitopenia (36%) e Leucopenia (cerca de 34%). Os resultados encontrados nestes estudos são semelhantes e estão de acordo com as informações repassadas pela OMS sobre os principais sintomas da doença e de sintomas menos comuns.

Para desenvolver um tratamento eficaz contra a doença, diversos medicamentos foram utilizados para tal, entre eles Azitromicina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, sendo estes dois últimos temas deste trabalho. Um estudo de Oxford indicou que o



medicamento Dexametasona é promissor para tratar pacientes com quadro grave de Covid-19.

Recentemente, houve tentativas de tratar pacientes combinando o uso da Hidroxicloroquina e da Azitromicina. Diversos artigos relatam testes com o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela COVID 19, mas não encontraram resultados satisfatórios. Recentemente o Governo Federal do Brasil por meio do ministério da saúde criou um protocolo para uso da Cloroquina ou de sua variante, a Hidroxicloroquina, combinados com azitromicina para o tratamento de casos leves a grave de Covid-19, mesmo não havendo comprovação da eficiência do medicamento contra a doença, sendo também necessária a autorização do paciente para que o médico realize o tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Ainda de acordo com o protocolo divulgado, a cloroquina deve ser utilizada em casos leves quando sintomas como perda do paladar e olfato, febre, coriza, diarreia, dor abdominal, tosse, fadiga, dores musculares e cefaleia estiverem presentes e o uso não deverá ultrapassar 5 dias.

Conforme nota técnica de Mutis *et al.* (2020) a cloroquina é um medicamento antigo muito utilizado para tratar a Malária, especificamente quando causados por *P. Vivax*, *P. Malariae* e *P. Avale* também é usada para tratar algumas amebíases, artrite reumatoide e Lúpus, quando combinada com outros medicamentos. Em resumo, tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina demonstram potencial em alguns testes *in vitro*, no entanto, ainda não existe nenhuma comprovação científica da sua eficácia em seres humanos, inclusive alguns artigos demonstram ineficiência em seres humanos. Ferner e Aronson (2020) indicam que o uso prematuro dos medicamentos pode ser potencialmente perigoso e citam ainda um trabalho realizado por Gao *et al.* (2020) que em nota diziam que a Cloroquina era eficiente para controlar o Covid-19 e poderia ser utilizada no futuro, mas sem entrar em detalhes, o que dificulta a aceitação do trabalho chinês. Em contramão ao uso nos humanos para tratar o COVID 19, está o fator da toxicidade e o aumento de risco para paciente com comorbidades específicas, como a obesidade, problemas oftalmológicos e cardíacos. A Cloroquina vem sendo substituída por outros medicamentos nos últimos anos devidos aos efeitos colaterais causados em seus usuários, enquanto a hidroxicloroquina, mesmo sendo



considerada mais confiável e segura, pode desencadear problemas oftalmológicos, febres agudas e problemas cardíacos quando utilizada de forma prolongada (FARMANGUINHOS; FIOCRUZ, 2018).

Devido ao cenário mundial atual pandêmico, o objetivo deste trabalho é revisar e avaliar o uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina em testes com pacientes acometidos pela Covid 19 tendo como base artigos que testaram os medicamentos.

1.1 METODOLOGIA DE TRABALHO

Para a análise dos resultados elaborou-se uma tabela através do programa *LibreOffice*, onde descrevemos as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, assunto, eficácia e ineficácia do uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina.

Tabela 1. Informações dos portais e plataformas utilizadas nas buscas de literatura para desenvolvimento do presente trabalho.

BASE DE DADOS
International Journal Of Antimicrobial Agents
The New England Journal Of Medicine
Scielo
Google Scholar
The Lancet
British Medicine Journal
Médecine et maladies infectieuses
BioScience Trends
JAMA Network Open
Brazilian Journal of health Review
Viruses
Pre Prints
Fiocruz

Elaboração: Próprio autor, 2020



Os idiomas dos artigos utilizados são inglês, português e espanhol. Todos os artigos foram utilizados e analisados num tempo variável entre 1 a 3 dias, sendo que artigos mais detalhados e que foram usados diretamente nos resultados deste presente trabalho levaram o número maior de dias.

O presente trabalho levou 5 meses de pesquisa, onde informações foram atualizadas constantemente conforme novos dados sobre o tema iam surgindo, especialmente na Introdução e nos resultados, onde foram buscados artigos relevantes ao assunto e atualizados na medida do possível. Algumas pesquisas foram feitas em sites de mídia especializada, mas não foram citadas devido ao teor mais técnico deste trabalho e pela falta das referências necessárias em alguns desses portais de pesquisa. A maneira que se encontrou para contornar a ausência das referências em alguns dos sites, que poderiam levar diretamente aos artigos, foi realizar buscas com palavras-chave no *Scholar Google*. Foram utilizadas Palavras-chave em português e Inglês com os seguintes termos: *Chloroquine*, *Hydroxychloroquine*, *Covid-19 trial*, *Randomized*, *Cloroquina*, *Hidroxicloroquina*, *clinical tests*. Algumas das palavras-chave foram utilizadas juntas visando filtrar resultados de forma mais específica, como exemplo, *Chloroquine Covid-19*, *Hydroxychloroquine Covid-19*.

No *Google* acadêmico foi utilizado também filtro de data de publicação na maior parte do tempo, sendo que a opção escolhida no filtro foi de selecionar artigos disponíveis desde 2020. O nome dos autores, assim como a correta forma de citação foi retirada dos portais nas opções de citação de artigo. O principal critério para seleção e uso dos artigos para redigir o resultado do presente trabalho foi que houvesse testes clínicos, randomizados ou não, ou revisão de testes. A tabela 2 indica onde cada um dos artigos utilizados nos resultados deste presente trabalho foi encontrado.

Tabela 2. Estudos selecionados para Resultados e Discussão contendo nome do(s) autor(es), Base de Dados de Origem e nome do artigo.

AUTOR	BASE DE DADOS	TÍTULO
Borba et al. (2020)	Jama Network Open	Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection A Randomized Clinical Trial.



Gautret <i>et al.</i> (2020)	International Journal of Antimicrobial Agents	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.
Bolware <i>et al.</i> (2020)	The New England Journal Of Medicine	Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.
Singh <i>et al.</i> (2020)	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	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
Generis <i>et al.</i> (2020)	The New England Journal Of Medicine	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19
Molina <i>et al.</i> (2020)	Médecine et Maladies Infectieuses	No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection.

Elaboração: Próprio autor, 2020

2. REVISÃO DA LITERATURA

Todos os trabalhos consultados têm como tema principal o tratamento da Covid-19 com Cloroquina ou Hidroxicloroquina ou abordam os medicamentos sob o ponto de vista de outras doenças, sendo necessário este ponto de vista para que haja uma visão geral sobre os medicamentos e seu histórico de uso.

3. CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A cloroquina é um medicamento antigo e utilizado principalmente para tratar Malária (WHO), doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, especialmente quando causada por *P. vivax*, *P. malariae* e *P. avale* (MUTIS *et al.*, 2020). Entretanto, uma outra espécie, a *P. Falciparum* demonstra resistência ao medicamento em algumas regiões da África (GOMES, 2018). O medicamento é considerado como essencial pela Organização Mundial da Saúde (WHO), o que significa que não pode faltar nos sistemas de saúde mundo afora, já que se considera um medicamento eficaz e seguro para o que é tratado. Conforme a lista dos medicamentos essenciais pela OMS, a cloroquina pode ser utilizada tanto para procedimentos curativos da Malária de forma líquida oral ou sólida, quanto para combate contra infecção da espécie *Plasmodium vivax*. Pode ser utilizada para profilaxia da doença, quando a espécie



novamente for *P. vivax*, no entanto, somente nas ocorrências na América Central. Também pode ser utilizada para tratar artrite reumatoide, sendo classificado então como Medicamento Modificador de Doença Reumática (em inglês, *Disease-modifying agents used in rheumatoid disorders, DMARDs*). A tabela 3, baseada no documento da OMS, mostra como o medicamento deve ser utilizado nas situações descritas acima:

Tabela 3. Adaptada do documento oficial de Medicamentos Essenciais pela Organização Mundial da Saúde de 2019

Tipo de Uso	Como utilizar
Cloroquina no uso curativo	Oral líquido: 50 mg/5mL, como fosfato ou sulfato.
	Comprimido: 100 mg ou 150 mg, como fosfato ou sulfato.
	Destinado somente ao uso contra a espécie <i>Plasmodium vivax</i> .
Cloroquina em Profilaxia	Oral líquido: 50 mg/5mL, como fosfato ou sulfato.
	Comprimido: 100 mg ou 150 mg, como fosfato ou sulfato.
Cloroquina como Medicamento Modificador de Doença Reumática	Deve ser utilizado somente em regiões da América Central quando a espécie infectante for <i>Plasmodium vivax</i> .
	Comprimido: 100 mg ou 150 mg, como fosfato ou sulfato.

Elaboração: Próprio autor, 2020

Conforme Ponchet *et al.* (2005), a Cloroquina e sua variante, Hidroxicloroquina, também são utilizadas para tratamento de Lúpus Eritematoso, tendo ao longo dos anos, bons resultados apesar dos efeitos adversos, encontrado em cerca de 35% dos pacientes avaliados, como a toxicidade ocular. Segundo Lacava (2010), ambos os medicamentos podem causar efeitos adversos no sistema gastrointestinal, sistema sanguíneo, cardiológico, entre outros, sendo que alguns dos efeitos específicos são insuficiência cardíaca, dores de cabeça, prurido, além das adversidades oculares, efeito também observado em Marmor *et al.* (2016), numa revisão de artigo próprio, indicando que doses altas e longas de Cloroquina e Hidroxicloroquina, além de aumentar problemas renais preexistentes, podem ocasionar em toxicidade visual. Amesquita *et al.* (2018), mostram em seu trabalho *in vitro* que a cloroquina pode



causar danos no DNA de linfócitos, quando estes são submetidos a concentrações maiores, indicando ainda que Linfócitos estáveis com maior quantidade de DNA tendem a ter maior resistência ao medicamento que os Linfócitos proliferativos, no entanto indicam limitações em seu estudo explicando que os danos podem ser maiores quando os linfócitos estão submetidos a cloroquina *in vivo*.

A hidroxicloroquina por sua vez também é utilizada para tratar a malária, especialmente as resistentes à Cloroquina. Usada também para tratar Artrite Reumatóide e Lúpus Eritematoso, além de algumas amebíases. Nos últimos meses passou a ser utilizada de forma experimental como medicamento de tratamento contra a Covid-19 até a OMS determinar a suspensão temporária dos testes com o medicamento em uma reunião do Diretor Geral coletiva no dia 25 de maio de 2020. Entretanto, no dia 3 de junho a OMS voltou a liberar testes com os medicamentos após um artigo publicado na *The Lancet* que indicava que o uso dos medicamentos aumentava o risco de morte que havia sido utilizado como base pela OMS para suspender os testes sofrer críticas e ser retirado do portal após dados apresentados não condizem com a realidade. Foi pedido uma retração pelos autores do artigo citado. Em 17 de Junho a OMS voltou a encerrar testes com os medicamentos de forma definitiva.

4. SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram selecionados estudos que trabalharam diretamente com uso da cloroquina e da Hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela Covid-19. Na seleção foram considerados artigos demonstrando eficácia ou ineficácia.

Os 6 estudos selecionados e analisados as conclusões mediante ao uso único ou associado da cloroquina e hidroxicloroquina, encontram-se dispostas na tabela 4

Tabela 4. Estudos selecionados para discussão nos resultados.

Autor(Ano)	Medicamento principal	Medicamento associado	Favorável ou Contra?
------------	-----------------------	-----------------------	----------------------



Gautret <i>et al.</i> (2020)	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Favorável, pois Pacientes apresentaram altas taxas de cura
Singh <i>et al.</i> (2020)	Hidroxicloroquina	Cloroquina	Favorável a uma investigação maior. Indica alguma eficácia e cita baixo preço dos medicamentos como ponto favorável
Bolware <i>et al.</i> (2020)	Hidroxicloroquina	Não houve	Contra o uso pois o medicamento não impediu desenvolvimento da doença
Borba <i>et al.</i> (2020)	Cloroquina	Azitromicina Ceftriaxona Oseltamivir	Contra o uso em doses altas devido a um aumento do número de mortes em grupos de alta dosagem
Geleris <i>et al.</i> (2020)	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Contra o uso pois resultados do trabalho não demonstraram nenhum efeito da Hidroxicloroquina nos pacientes acometidos pela doença
Molina <i>et al.</i> (2020)	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Contra utilização por não encontrar nenhum efeito do medicamento nos pacientes

Elaboração: Próprio autor, 2020

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Gautret *et al.* (2020), observou pacientes acometidos pela Covid-19 utilizando Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina. Para tal, os pacientes deviam estar incluídos em dois critérios: (1) Idade maior que 12 anos; (2) Confirmação de Sars Cov 2 por PCR.

Pacientes com alergias ou contraindicação, assim como grávida e mulheres amamentando foram excluídas deste trabalho. Ainda, todos os pacientes incluídos no estudo assinaram um tempo de consentimento, sendo que cada um dos pacientes recebeu uma numeração específica. Durante os testes, cada paciente recebeu 200 mg de Sulfato de Hidroxicloroquina, via oral, em três doses diárias, por dez dias, enquanto pacientes que não quiseram participar dos testes serviram como controle. Em detalhes, os pacientes foram separados em 3 categorias clínicas sendo: (1) Assintomáticos; (2) Pacientes com infecção no trato respiratório superior apresentando Rinite, Faringite, febre baixa e isolada, e, Mialgia; (3)



Pacientes com infecções no trato respiratório inferior apresentando pneumonia ou bronquite. 42 pacientes foram acompanhados, sendo 26 tratados com Hidroxicloroquina e 16 colocados como controle. 15 pacientes eram homens com média de idade de 45 anos. Os assintomáticos representaram cerca de 16%, enquanto 61% eram pacientes com IRTS (Infecção respiratória do trato superior) e cerca de 22% tinham IRTI (Infecção respiratória do trato inferior). Conforme resultado, 100% dos pacientes foram curados quando a Hidroxicloroquina foi administrada em associação com a Azitromicina e 57% dos pacientes tratados com somente Hidroxicloroquina 70% dos pacientes tratados com Hidroxicloroquina apresentaram cura após amostras nasofaríngeas testarem negativo no PCR e 12,5% dos pacientes controle apresentaram cura. O Artigo conclui, de forma preliminar, que a Hidroxicloroquina é eficiente no tratamento da Covid-19 e potencializada quando usada com Azitromicina, no que o artigo foi chamado de "Efeito Sinérgico" e que novos testes devem ser feitos. Os autores do artigo, apesar de apresentarem dados promissores, reconhecem que o estudo possui diversas limitações como o baixo número de pessoas incluídas no teste, acompanhamento de resultados reduzidos e desistência de pacientes, sendo que a não-randomização do estudo também foi um fator limitante reconhecido. Outro fator limitante é que os resultados de pacientes curados não conseguem representar uma amostra significativa para que seja iniciado um grande estudo e aplicação dos medicamentos. Houve ainda uma morte e três pacientes sendo transferidos para UTIs, além de 6 pacientes que abandonaram o estudo durante o tratamento, o que torna ainda mais limitado e difícil de interpretar a eficácia da Hidroxicloroquina neste estudo. Um fato importante é que apesar dos autores atribuírem a melhora dos pacientes ao medicamento Hidroxicloroquina, existem informações da OMS (WHO, 2020) que indicam que paciente com sintomas leves e médios se recuperar em até duas semanas, isto é, em cerca de 14 dias, sendo que o trabalho apresenta pacientes com melhora no quadro clínico na mesma faixa de tempo, entre 6 a 10 dias. Os resultados de forma geral, são promissores, entretanto, o trabalho conta com muitas limitações, sendo a principal o abandono de pacientes durante o tratamento, transferências para UTI e morte. Esses fatores limitantes tornam o trabalho de Gautret *et al.* (2020) complexo de se analisar, pois não houve um grupo amostral robusto o bastante para evidenciar os efeitos benéficos da



doença. O trabalho também não cita nenhum efeito adverso nos pacientes, mesmo com a dosagem dos medicamentos tendo sido relativamente alta, algo incomum, pois é sabido que tanto a Cloroquina quanto a Hidroxicloroquina podem causar efeitos adversos variados.

O estudo de Singh *et al.* (2020), trabalhou com Cloroquina e Hidroxicloroquina com Pacientes com ou sem Diabetes, indicando que ambos os medicamentos conseguem aumentar o pH dos endossomos, o que possivelmente impede a glicosilação e a entrada do vírus nas células *In Vitro*. Assim como no SARS Cov 2, os medicamentos demonstraram em testes bons resultados contra o SARS Cov 1 diminuindo a glicosilação e impedindo ligação com a enzima ECA2. Conforme mostra o estudo, o SARS Cov 2 também se liga a enzima ECA2, o que pareceu tornar possível que os medicamentos consigam bloquear a ligação do vírus com a enzima. Ainda, o artigo verifica que alguns dados indicam que a Hidroxicloroquina é mais potente que a Cloroquina e conseguiu inibir os processos de entrada e desenvolvimento do vírus nas células *in vitro*. Outro fator é que a Hidroxicloroquina apresenta menor toxicidade ocular que a Cloroquina. Os autores indicam que os medicamentos também modificam o pH dos lisossomos, o que inibe catepsinas, possivelmente impedindo a infecção.

Os autores citam diversos usos dos medicamentos em outras doenças virais em testes *in vitro* e *in vivo*, dizendo que os medicamentos tinham atividades quando testadas *in vitro*, mas não demonstra atividade *in vivo* quando utilizados contra doenças como ebola, Nipah e Influenza. Além disso, o artigo cita que quando utilizados no tratamento contra Chikungunya *in vitro*, os medicamentos demonstraram bons resultados, mas em testes em animais, aumentava a atividade viral e causava maiores desconfortos pós doenças, o que pode ser confirmado no trabalho de Roques *et al.* (2018), que mostra que a cloroquina quando utilizada em macacos contaminados com Chikungunya, aumentava a febre e causava perda de peso nos animais.

O artigo ainda cita uma carta técnica de Gao *et al.* (2020), mostrando que apesar dos resultados dos testes em humanos terem sido satisfatórios, os detalhes do trabalho não foram divulgados e até o presente momento, não foram encontrados os resultados



detalhados. Singh *et al.* (2020) finalizam citando que a cloroquina e a Hidroxicloroquina têm como fator favorável o baixo custo.

Bolware *et al.* (2020) em um estudo randomizado e do tipo duplo-cego, trabalharam com a possibilidade da Hidroxicloroquina ser utilizada na profilaxia em pessoas que entraram em contato com o vírus, a fim de evitar que estas pessoas desenvolvem infecção sintomática. Cada participante dos testes tinha tido contato de alto risco com pessoas confirmadamente acometidas pela Covid-19. O objetivo era interferir no desenvolvimento da doença no período de incubação. Todos os pacientes envolvidos na pesquisa, incluindo trabalhadores da área da saúde, tinham familiares contaminados ou entraram em contato com a doença de forma ocupacional, seguindo o critério de terem ficado a menos de 2 metros do contaminado (no artigo a medida utilizada é em pés) durante 10 ou mais minutos, além de não utilizar proteção facial e ocular, considerando exposição de alto risco, ou usando somente máscara fácil, considerando exposição de médio risco. Pacientes com menos de 18 anos, já hospitalizados ou que estivessem dentro dos critérios de exclusão não foram selecionados para o estudo. Ainda, pessoas que tiveram a doença confirmada por PCR ou que já estavam com sintomas de Covid-19 foram excluídas e colocadas em outra categoria de estudo.

Todos os envolvidos foram selecionados pela internet através de um sistema de buscas e assinaram termos de consentimento para participar dos estudos. Os testes foram feitos a distância e as doses de Hidroxicloroquina e o Placebo foram enviados por farmácias de Montreal e Minneapolis e entregues aos participantes via correio. A dosagem usada pelos autores no primeiro dia foi de 4 comprimidos de 200 mg de início, 3 de 200 mg entre 6 e 8 horas depois e nos 4 dias seguintes, 3 comprimidos de 200 mg por dia, sendo que ao fim do uso, no quinto dia, 19 comprimidos foram utilizados. O grupo de controle que recebeu placebo seguiu os mesmos parâmetros do grupo principal.

Os autores determinaram um desfecho primário à doença na forma sintomática confirmada por PCR e os desfechos secundários foram hospitalização, morte e outros. Foi previsto que cerca de 10% dos pacientes desenvolveriam algum agravo



semelhante ao Covid-19. Ao todo, 821 pessoas assintomáticas foram selecionadas neste estudo e divididos de forma aleatória em dois grupos, um deles, com 414, recebendo Hidroxicloroquina e o outro, com 407, recebendo Placebo. 424 dos participantes eram mulheres e a idade média geral era de 40 anos. 225 disseram ter problemas crônicos, a maioria tinha hipertensão (99) e asma (62).

Profissionais da saúde eram 545, sendo que a maioria teve contato com pacientes doentes ou com colegas de trabalho contaminado, indicando maior contato em ambiente laboral. 719 participantes afirmaram terem tido exposição de alto risco, sendo que 365 receberam Hidroxicloroquina para tratamento e 354 receberam placebo. 107 pacientes desenvolveram a Covid-19 ao longo de 14 dias, confirmados por PCR ou por sintomatologia, sendo que os números não eram muito diferentes entre o grupo que recebeu hidroxicloroquina e o placebo, 49 e 58, respectivamente. O artigo cita ainda uma moderada adesão dos pacientes ao uso dos medicamentos de forma contínua, pois alguns deles tiveram efeitos colaterais, a maioria no grupo que recebeu Hidroxicloroquina. Dos 414 pacientes que receberam a HCQ, somente 312 tomaram todas as doses previstas, enquanto no grupo placebo, dos 407, 71 desistiram. Entre os efeitos colaterais relatados pelos usuários de HCQ estão desconfortos abdominais e náuseas, não sendo relatado problemas mais graves como arritmias. Os autores concluem que a Hidroxicloroquina não demonstrou nenhum efeito benéfico na profilaxia contra a Covid-19, não evitando que a doença ocorresse de forma sintomática nos pacientes.

Borba *et al.* (2020), em estudo publicado em abril, testaram duas dosagens diferentes de Cloroquina em 81 pacientes aleatórios a fim de observar a eficácia do medicamento nas dosagens. Os testes foram realizados no Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, em Manaus, Amazonas, Brasil. De acordo com os autores, o Hospital é uma referência para tratamento da Covid-19, tendo 350 leitos de UTI disponíveis. Os participantes dos testes eram pacientes hospitalizados com suspeita de Covid-19, todos com mais de 18 anos de idade e com frequência respiratória acima de 24 rpm, ou, frequência cardíaca acima de 125 bpm, este último na ausência de febre. Os autores não incluíram pacientes menores de 18 anos devido a taxa de morbidade e mortes serem menores neste grupo. Todos os pacientes foram incluídos



no grupo de teste antes de se confirmar a presença da doença, pois de acordo com os autores, a espera poderia atrapalhar a randomização dos testes.

O gráfico do artigo mostra que inicialmente 131 pacientes foram elegíveis para participar. Posteriormente, 50 foram excluídos, sendo que 48 não estavam dentro dos critérios e 2 não quiseram participar. Dos 81 restantes, 40 deles foram colocados em um grupo a receber baixa dosagem de cloroquina, sendo que 31 destes tinham a doença confirmada e 9 estavam com suspeita clínica. Os outros 41 foram colocados num grupo que recebeu alta dosagem de cloroquina, sendo 31 com doença confirmada e 10 com suspeita clínica. Os pacientes do grupo de baixa dosagem de cloroquina receberam duas doses de 450 mg no primeiro dia e nos 4 dias seguintes, dose diária única de 450 mg. Os pacientes do grupo de alta dosagem receberam duas doses de 600 mg de cloroquina durante 10 dias. Os pacientes foram confirmados com a doença após teste de RT-PCR.

O desfecho primário previsto pelos autores foi de 20% de letalidade em pacientes críticos e redução da letalidade no grupo de alta dosagem em 50% se comparado ao de baixa dosagem. Os autores explicam de forma sequencial a justificativa de se utilizar doses altas de Cloroquina, entre eles a de que doses antivirais devem ser mais altas e de que doses mais altas de Hidroxicloroquina já foram utilizadas em pacientes com câncer.

No Brasil, ainda, citam que no Brasil os comprimidos de cloroquina só estão disponíveis em cápsulas de 150 mg. Pacientes de altas dosagens receberam 4 comprimidos de 150 mg (600 mg no total) duas vezes ao dia por dez dias. Os pacientes de baixa dosagem receberam, no primeiro dia, 3 doses de 150 mg de Cloroquina e um comprimido de placebo duas vezes ao dia. Nos quatro dias seguintes receberam dois comprimidos de 150 mg de cloroquina e um de placebo por dia. Todos os pacientes incluídos no estudo também receberam 1g duas vezes ao dia durante sete dias de ceftriaxona intravenosa, 500 mg diário de azitromicina por 5 dias. Caso houvesse suspeita de agravo por Influenza, era ministrado duas doses de 75 mg de Oseltamivir.



Os resultados do trabalho mostraram que 62 dos 81 pacientes tiveram a Covid-19 confirmada por RT-PCR, a média de idade era de 51,1 anos e 60 pacientes eram homens. As comorbidades mais comuns foram hipertensão, diabetes, alcoolismo. Pacientes do grupo de alta dosagem apresentavam maior média de idade e mais problemas cardíacos. Alguns pacientes do grupo de alta dosagem apresentaram miocardite, mas não ficou claro se isso foi causado pela ação do vírus. Verificou-se um aumento de Creatina Fosfoquinase nos pacientes do grupo de alta dosagem em comparação ao de baixa dosagem.

No grupo de alta dosagem, que contou com 41 pacientes, ocorreram 16 mortes, enquanto no grupo de baixa dosagem, com 40 pacientes, ocorreram 6 mortes. O grupo de alta dosagem passou a estar relacionado com a alta de mortes e após verificação dos dados, fora recomendado o fim dos testes com alta dosagem e os pacientes deste grupo foram parar no grupo de baixa dosagem.

Os autores dizem que no contexto de pacientes graves com Covid-19, não se deve manter a recomendação de utilizar doses altas, pois os riscos superam os benefícios. Não foi, ainda, possível verificar os efeitos tóxicos da Cloroquina, pois os pacientes estavam sendo tratados também com azitromicina, devido ao protocolo do hospital, ainda que dados da China não recomenda o uso de ambos os medicamentos de forma simultânea devido aos efeitos adversos. Os autores reconhecem limitações no trabalho como a falta de um grupo de controle e baixa quantidade pessoas incluídas no teste, dizendo que não foi seguro continuar os estudos usando cloroquina, Azitromicina e Oseltamivir em simultâneo e recomendando que altas doses parecidas com as utilizadas no trabalho não sejam mais usadas devidos aos efeitos adversos encontrados.

Os autores concluem que não foram encontrados benefícios no uso da cloroquina e que novos testes com os medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina, caso sejam feitos por outros grupos de pesquisa, sigam duas etapas, a primeira com testes clínicos randomizados visando entender o papel na profilaxia da doença e o segundo com testes randomizados observando resultados e a progressão nos pacientes acometidos de forma leve e moderada por Covid-19.



Em um estudo publicado no *The New England Journal of Medicine*, Geleris et al. (2020) fizeram um estudo com pacientes hospitalizados por Covid-19 relacionando o uso da Hidroxicloroquina com a intubação ou morte de pacientes. A principal hipótese dos autores era de que a Hidroxicloroquina estaria relacionada a diminuição do número de intubações ou mortes dos pacientes. De acordo com os autores, as amostras foram obtidas através de *swab* nasofaríngeo e orofaríngeo entre 7 de Março e 8 de Abril. A equipe definiu o uso da Hidroxicloroquina para os pacientes com sintomas moderados e graves da doença, indicando duas doses de 600 mg no primeiro dia e dose única de 400 mg nos quatro dias seguintes. Também fora indicado azitromicina em combinação com a Cloroquina, sendo 500 mg de Azitromicina no primeiro dia e 250 mg nos dias seguintes. O uso associado foi, dias depois, deixado a critério de cada equipe médica. Um total de 1446 pacientes foram incluídos no estudo entre 7 de Março e 8 de Abril, no entanto, os pesquisadores tiveram que excluir 70 deles por múltiplas causas, entre elas, mortes e altas, sobrando, então, 1376 pacientes.

A hidroxicloroquina foi usada por 811 pacientes durante cerca de 5 dias em média, sendo desses, 45,8% receberam logo nas primeiras 24 horas e um total de 85,9% receberam nas primeiras 48 horas. Conforme os autores indicam, o uso da Hidroxicloroquina variou de acordo com a idade, peso, sexo, entre outros fatores. Os autores relatam que 346 desenvolveram insuficiência respiratória, sendo que 180 foram intubados e 166 morreram sem intubação, o que levou os autores, numa análise primária, observar que pacientes expostos a Hidroxicloroquina estavam mais próximos de um desfecho primário de Insuficiência Respiratória do que os que não foram expostos. Análises mais aprofundadas não mostraram nenhuma relação clara da Hidroxicloroquina com os desfechos primários, assim como o uso de Azitromicina também não teve uma relação significativa com os desfechos.

Os autores indicam que o risco de morte ou intubação não era aumentado ou diminuído com o uso da Hidroxicloroquina e não recomendam o uso do medicamento por não apresentar nenhum efeito no tratamento da Covid-19. O estudo, apesar de robusto e apresentar dados confiáveis em boa quantidade, ainda tem limitações, citadas pelos autores, tais quais ausência de informações de comorbidades de alguns



pacientes, histórico de tabagismo e algumas variáveis, que foram minimizadas com métodos específicos. Entretanto, as limitações não tornam este trabalho complexo de se analisar como é o caso de Gautret *et al.* (2020), pois a quantidade de participantes neste teste foi muito maior que no trabalho francês.

Um relato em formato de carta de Molina *et al.* (2020), após observar os dados Gautret *et al.* (2020) e demonstrarem surpresa com os resultados inesperados, mostrou um estudo envolvendo 11 pacientes utilizando os mesmos protocolos do trabalho francês. Doses de 600 mg de Hidroxicloroquina foram administradas durante dez dias e 500 mg de Azitromicina no primeiro dia, seguido de 250 mg do mesmo medicamento por mais quatro dias. Dos 11 pacientes, 8 apresentaram algum tipo de comorbidade importante como câncer, diabetes ou HIV. Logo nos primeiros dias, 10 pacientes apresentaram febre e receberam oxigenoterapia nasal. Houve um óbito e duas transferências para UTI nos primeiros 5 dias de tratamento, outro paciente precisou ter o tratamento com Hidroxicloroquina e Azitromicina encerrando devido a alterações cardíacas causadas pela mudança no Intervalo QT do paciente. Após mais 6 dias, 10 amostras por *swab* foram coletadas e foram amplificadas no PCR, que verificou que a carga viral ainda estava presente em 8 pacientes.

Em Molina *et al.* (2020) as limitações são menores, mas as que ocorrem, como o baixo número de pacientes, são semelhantes ao do trabalho francês que serviu de molde em relação aos procedimentos, entretanto, apresentando resultados completamente opostos. Gautret *et al.* (2020) apresentam cura em todos os pacientes, diferentemente de Molina *et al.* (2020). Um dado importante que diferencia os dois trabalhos é que os franceses não citam comorbidades e excluíram pacientes alérgicos.

A inclusão de pacientes com comorbidade tornam os resultados de Molina *et al.* (2020) seguros de serem avaliados, principalmente pelo maior grupo de risco ser o de pessoas com comorbidades, fazendo-se necessário avaliar os efeitos dos medicamentos nessas pessoas.



6. CONCLUSÕES

Conforme resultados observados nos artigos analisados, há uma tendência maior dos medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina não apresentaram efeitos benéficos nos testes clínicos realizados. O Resultado de Gautret *et al.* (2020) apesar de demonstrar potencial em relação ao tratamento da Covid-19, conta com muitas limitações e não oferece uma base de dados totalmente confiável para que se recomende seguir tratamentos semelhantes. Os outros artigos analisados, especialmente Borba *et al.* (2020), Geleris *et al.* (2020) e Bolware *et al.* (2020), se mostram contrários e apresentam resultados robustos, que apesar de possuírem limitações, estes não são tão influentes em seus resultados. Molina *et al.* (2020), apesar de apresentar resultados semelhantes ao dos três trabalhos citados anteriormente e ser contrário ao uso, tem limitações semelhantes à de Gautret *et al.* (2020). Singh *et al.* (2020) é favorável a uma maior investigação do uso dos medicamentos, apesar de ser um estudo de revisão e pesquisa de base de dados clínicos, apresenta argumentos como o valor baixo e acessível dos medicamentos para a população.

Visto o cenário atual da Pandemia por Sars-Cov 2 e os resultados obtidos durante a montagem deste presente trabalho, observou-se que a Cloroquina e a Hidroxicloroquina não apresentam resultados benéficos dentro do contexto do tratamento da Covid-19. Diante dos inúmeros testes relatados com os medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina não sendo benéficos ou não apresentando efeitos favoráveis, entende-se que o melhor caminho é buscar por outras opções de medicamentos que possam ser benéficos no tratamento da Covid-19, visando melhorar o quadro clínico dos pacientes acometidos pela doença.

REFERÊNCIAS

AMÉSQUITA, L. *et al.* ***Daño en el ADN de linfocitos humanos por efecto de cloroquina.*** *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 35(3): 471-475, 2018. doi: 10.17843/rpmesp.2018.353.3166.



BOLWARE, D. et al. ***A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.*** *The New England Journal of Medicine.* 2020; doi:10.1056/NEJMoa2016638.

BORBA, M. G. S. et al. ***Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection A Randomized Clinical Trial.*** *JAMA Network Open*, v. 3, (4.23), e 208857, p. 1-14, Apr. 2020.

BRENTANO, C. F. & SALEM, J. E. ***Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: why might they be hazardous?*** *The Lancet*, Maio de 2020. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31174-0.

CHEN, N. et al. ***Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: a Descriptive Study.*** *The Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10223, 2020, pp. 507-513.

FERNER, R. ARONSON, J. ***Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19.*** *BMJ* 2020; 369:m1432 . doi:10.1136/bmj.m1432.

FIOCRUZ. ***Cloroquina, 150 mg.*** Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Fiocruz. 2018.

FONGARO, G. et al. (2020). ***SARS-CoV-2 in human sewage in Santa Catalina, Brazil, November 2019.*** medRxiv 2020.06.26.20140731; doi: 10.1101/2020.06.26.20140731

GAO, J. et al, 2020. ***Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.*** *BioScience Trends.* 2020; 14(1):72-73.

GAUTRET, P. et al. ***Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.*** *International Journal Antimicrobial Agents.* 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

GELERIS, J. et al. ***Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.*** *New England Journal of Medicine.* 382. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.

GOMES, L. Rastreamento de mutações em gene marcador da quimiorresistência do *Plasmodium falciparum* à artemisinina e em genes potencialmente associados à resistência do *P. vivax* à cloroquina em isolados plasmodiais brasileiros. 2018. 132 f. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária) -Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

GUAN, W. et al. ***Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.*** *New England Journal of Medicine*, 2020; 382:1708-1720.



JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **Coronavirus COVID-19 *Global Cases by Johns Hopkins CSSE, jhu.*** 2020. Acesso em 1 jul. 2020. Acesso em 1 Jul 2020. Disponível em:

<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

LACAVA, A. C. **Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados.** Arq Bras Oftalmol; 73(4):384-389, 2010.

MAHASE, E. **Covid-19: First coronavirus was described in The BMJ in 1965.** BMJ, 2020;369:m1547.

MARMOR, M. et al. **Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision).** American Academy of Ophthalmology, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **O Ministério da Saúde divulga diretrizes para tratamento medicamentoso de pacientes.** 2020. Acesso em 25 Mai 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46919-ministerio-da-saude-divulga-diretrizes-para-tratamento-medicamentoso-de-pacientes>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações do Ministério da Saúde Para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes Com Diagnóstico da Covid-19.** 2020. Acesso em 16 Ago 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/COVID-11ago2020-17h16.pdf>.

MOLINA, J. M. et al. **No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection.** Médecine et Maladies Infectieuses. 50(4):384, 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.

MUTIS, M. C. et al. 2020. **Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19.** Nota Técnica, Fiocruz, 2020.

OUR WORLD IN DATA. **Brazil: Coronavírus Pandemic.** Acesso em 28 Jun 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/Coronavirus/country/Brazil?country=~B>

PONCHET, M. R. et al. **Avaliação dos efeitos adversos desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina, com ênfase na retinotoxicidade, em 350 doentes com lúpus eritematosos.** An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 80, supl. 3, p. S275-S282, Dec. 2005.

ROQUES, P. et al. **Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection.** Viruses. 2018;10(5):268. Published 2018 May 17.



SHU, C. et al. **Exploring Potential Super Infection in SARS-CoV2 by Genome-Wide Analysis and Receptor-Ligand Docking**. Preprints 2020, 2020030310.

SINGH, A. et al. **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. 14. 10.1016/j.dsx.2020.03.011. 2020.

SOUZA, J. B. et al. **Hidroxicloroquina como alternativa para o tratamento da infecção causada pelo SARS-COV-2: O que se sabe até agora?** Brazilian Journal of health Review, Curitiba, v. 3, n. 3, p.4255-4273 mai./jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **China's latest SARS outbreak has been contained, but biosafety concerns remain – Update 7**. 2004. Acesso em 1 jun. 2020. Disponível em: https://www.who.int/csr/don/2004_05_18a/en/

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mers Situation Update November, 2019**. Acesso em 1 jun. 2020. Disponível em: <https://applications.emro.who.int/docs/EMRPUB-CSR-241-2019-EN.pdf?ua=1&ua=1&ua=1&ua=1&ua=1&ua=1>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**, 2020. Acesso em 8 jul. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **19Th WHO model list of Essential Medicines, 2015**. Acesso em 5 Mai 2020. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/eml2015-May-2020>

Enviado: Março, 2021.

Aprovado: Abril, 2021.

¹ Especialista em Ciências do Laboratório Clínico e Diagnóstico 'in Vitro'.

² Orientadora. Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.