

Nota sobre o uso da cloroquina / hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19

Uma das razões para o impressionante impacto da pandemia da COVID-19 na saúde mundial é a inexistência, até o presente momento, de vacinas ou antivirais específicos aprovados para prevenir ou tratar a enfermidade, cuja letalidade real ainda nos é incerta, pois depende grandemente da disponibilidade de testagem ampla e da qualidade do serviço de saúde.

Diante das enormes dificuldades para se desenvolver, em período curto, fármacos e vacinas específicas para tratá-la e preveni-la, a atenção se volta para fármacos já existentes e com segurança atestada pelo largo uso. Alguns estudos demonstraram que fármacos já usados para outras doenças têm atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. Os estudos foram feitos em laboratório em culturas de células (células genéricas do tipo *Vero*, obtidas a partir do rim de macacos), em ambiente que não corresponde ao que ocorre no organismo humano. Isso aconteceu com a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ), fármacos amplamente utilizados, de baixo custo, com registro em todos os países, e cujo reposicionamento no uso para outras doenças prescindiria de estudos iniciais de segurança de fase I, realizado em pessoas sadias¹⁻⁵.

Maisonasse *et al.*⁶ realizaram o primeiro estudo de HCQ para SARS CoV-2, combinada ou não com azitromicina, em células do trato respiratório e em modelo animal (utilizando camundongos transgênicos e primatas não humanos). Esses autores confirmaram o efeito antiviral da HCQ em células genéricas do tipo *Vero*. Contudo, ao avaliar a ação da HCQ em células do trato respiratório humano, o mesmo efeito não foi encontrado. Os autores também testaram a ação do fármaco isolado ou em combinação com azitromicina, em todas as fases do COVID-19 em animais (fase profilática, fase inicial, fase intermediária, e fase grave) e não observaram redução da carga viral, dos sintomas nem do comprometimento pulmonar em nenhum caso, concluindo que testes em humanos com COVID-19 seriam dispensáveis.

A falta de atividade *in vitro* da HCQ em células do trato respiratório humano⁶ é explicada pela necessidade de receptores específicos para entrada dos vírus na célula. Esses receptores não são encontrados em células genéricas do tipo *Vero*, nas quais a atividade inibitória de HCQ havia inicialmente sido demonstrada. Hoffmann e colaboradores⁷ confirmaram que a entrada do SARS-CoV2 nas células respiratórias ocorre através de mecanismo distinto daquele que é inibido pela HCQ.

Inúmeros estudos demonstraram que a CQ é capaz de inibir, *in vitro*, a replicação dos vírus da raiva, da poliomielite, das hepatites A e C, influenza A e B, enterovírus EV-A71, Chikungunya (CHIKV), dengue, zika, vírus de Lassa, Hendra e Nipah, da febre hemorrágica da Crimeia-Congo, vírus Ebola, imunodeficiência humana (HIV), coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e vírus herpes simplex⁸⁻³⁰. Em geral, são necessárias doses mais elevadas do que as utilizadas para o tratamento da malária, indicação tradicional para o uso da CQ. No entanto, nenhum estudo *in vivo* confirmou a eficácia da CQ para o tratamento de qualquer uma dessas viroses, motivo pelo qual ela permanece utilizada, com a eficácia e segurança, apenas para o tratamento da malária, principalmente por *Plasmodium vivax*, uma das mais importantes espécies causadoras da doença no homem.

A CQ não impediu a infecção por influenza em ensaios clínicos randomizados^{31,32} nem apresentou atividade contra os vírus ebola, CHIKV, influenza e Nipah em modelos animais^{8,33-37}. Em um modelo de infecção por CHIKV em primatas não-humanos, o

tratamento com CQ agravou a febre, retardou a resposta imune celular e se associou com depuração viral incompleta³⁷. Um estudo clínico mostrou que o uso de CQ não se associou à melhora do curso da infecção por CHIKV³⁸, nem à diminuição da frequência de artralgia crônica após a infecção³⁷. A CQ não é recomendada para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV³⁹⁻⁴³.

A CQ apresenta efeito modesto na redução da carga viral de hepatite C, quando associada a interferon peguilado e ⁴⁴⁻⁴⁶ não sendo um fármaco indicado para o tratamento dessa infecção.

A HCQ, análogo da CQ, mas com perfil mais favorável de segurança renal e ocular, é utilizada para o tratamento de doenças autoimunes em função de seu efeito imunomodulador, tendo se mostrada ativa contra SARS-CoV-2 em experimentos *in vitro*, em doses menores que CQ⁵. Uma revisão sistemática de 86 artigos envolvendo 127 pacientes mostrou equilíbrio de toxicidade cardiológica com os dois fármacos (CQ e HCQ), embora a toxicidade ocular seja maior em pacientes em uso prolongado de CQ⁴⁷.

Os estudos com pacientes com COVID-19 utilizando CQ e HCQ são elencados abaixo, conforme gravidade dos pacientes envolvidos.

Na abordagem clínica das doenças infecciosas, a fase da doença pode influenciar o resultado da ação e influir na indicação de um agente antimicrobiano. No entanto, não há razão para se postular a ausência completa da ação em fases mais avançadas, e/ou que ela seja exclusiva nas fases iniciais e leves de uma doença infecciosa. Seria como não recomendarmos a administração de antibióticos em pacientes com sepse grave, na UTI. Em princípio, a ação de um antimicrobiano será tanto melhor quanto menos microrganismos existirem e, quanto mais imediato for o início do tratamento de uma doença infecciosa, melhor se espera que seja o resultado.

A questão em debate se refere à ação de CQ/HCQ como antiviral, em que se pretende diminuir a quantidade de vírus, reduzindo, assim, as complicações graves da evolução da infecção.

PACIENTES GRAVES COM COVID-19

1. Um primeiro estudo, realizado na China, evoca uma ‘aparente’ eficácia do fosfato de CQ em pessoas com pneumonia por COVID-19 sem, contudo, apresentar qualquer dado sobre as características das populações avaliadas (idade, sexo, peso, doenças anteriores e outros) e a segurança do fármaco (mortalidade, eventos adversos, incluindo os graves)⁴⁸. O trabalho é considerado uma evidência anedótica, ou seja, sem força científica, um relato contado superficialmente pelos autores.
2. Um estudo realizado em Marselha, na França,⁴⁹ baseou a sua análise do efeito de HCQ somente na detecção de vírus na secreção respiratória de 42 pacientes. O estudo descreve a ausência de vírus 5 dias após o início do tratamento no grupo de (6) pacientes tratados com CQ e azitromicina (57,1% de redução no grupo tratado só com CQ e 12,5% no controle). No entanto, não foram descritos os desfechos clínicos (se o paciente continuou hospitalizado, em UTI ou em uso de ventilação mecânica). Os grupos de pacientes tratados e não-tratados (que incluiu pacientes que recusaram o protocolo!) não eram comparáveis. Os que receberam a medicação haviam sido tratados no hospital dos autores e os demais (controles), em outros hospitais. Esse foi o estudo citado, em coletiva de imprensa, pelo presidente americano Donald Trump, levando ao aumento expressivo do número de prescrições da medicação para pacientes com COVID-19 nos EUA e no resto do mundo. Entretanto, devido às inúmeras críticas recebidas⁵⁰, a própria revista que havia publicado o artigo, desculpou-se por tê-lo publicado, afirmando que ele

não atingia os padrões técnicos mínimos necessários e prometeu investigar o trabalho. Entre os problemas, os autores haviam retirado da análise, sem qualquer justificativa, 6 pacientes que haviam recebido HCQ (de um total de 26), três dos quais haviam falecido e um que havia sido encaminhado para a UTI. Além disso, em nenhum outro estudo publicado posteriormente, observou-se negatificação total do vírus no dia 5 após o uso do fármaco.

3. Molina *et al.*⁵¹, em Paris, também na França, buscaram, sem sucesso, repetir o estudo descrito acima. Assim, prospectivamente prescreveram para 11 pacientes hospitalizados o esquema de HCQ e azitromicina descrito no estudo citado no item 2. Nos primeiros cinco dias de tratamento, um paciente morreu, dois foram transferidos para a UTI e outro descontinuou o tratamento no quarto dia devido a um prolongamento do intervalo QT. Os *swabs* nasofaríngeos de 8 pacientes foram positivos para SARS-CoV2 nos dias 5 a 6 após o início do tratamento. Assim, embora com um número pequeno de pacientes avaliados e sem um grupo controle, esses achados são diametralmente opostos aos descritos pelo grupo de Marselha⁴⁹, não tendo sido demonstrada ação antiviral ou benefício clínico do uso da combinação de HCQ e azitromicina.
4. Em outro estudo realizado na China não foi encontrada diferença na taxa de 'cura virológica' (desaparecimento do vírus no sangue ou em secreções), nem nos resultados clínicos (duração da hospitalização, normalização da temperatura, progressão radiológica)⁵².
5. Chorin *et al.*⁵³ relataram alterações cardíacas em 84 pacientes hospitalizados com COVID-19 em tratamento com HCQ e azitromicina. Dado o que se conhece de seus efeitos colaterais, o maior temor do uso de CQ e HCQ em pacientes com COVID-19 é a possibilidade de ocorrerem arritmias cardíacas e/ou morte cardíaca súbita.
6. Um estudo prospectivo, realizado em Manaus (Borba *et al.*⁵⁴), foi o primeiro ensaio clínico randomizado controlado do mundo a utilizar CQ para o tratamento de COVID-19. Nele, avaliou-se duas doses diferentes de CQ, segundo metodologia bem estabelecida para a determinação de dose ideal de medicação. O estudo mostrou que a dose mais alta de CQ (previamente reconhecida como segura em protocolos clínicos para outras doenças⁵⁵⁻⁵⁷) não deve ser recomendada para o tratamento de pacientes graves com COVID-19 devido a potenciais riscos à segurança (eventos adversos graves e riscos cardíacos foram associados à alta mortalidade). O estudo serviu de referência para o FDA e para o NIH recomendarem que doses mais elevadas não sejam utilizadas em qualquer situação, incluindo protocolos de pesquisas. Nesse estudo também não se verificou cura virológica até o quinto dia de tratamento, corroborando o achado de outros estudos.
7. Geleris *et al.*⁵⁸, em estudo unicamente observacional envolvendo 1446 pacientes com COVID-19 hospitalizados, mostraram que a administração de HCQ não foi associada à redução de morte ou de intubação.
8. Rosenberg *et al.*⁵⁹ em um estudo observacional com 1438 pacientes hospitalizados, mostraram que o tratamento com HCQ, azitromicina ou ambos não foi associado à mudança significativa na taxa de mortalidade intra-hospitalar. Embora mostre um desfecho importante, esse estudo, como todo estudo observacional, apresenta limitações importantes. No entanto, a exemplo do estudo de Geleris *et al.*⁵⁶ suas conclusões não foram alteradas após ajustes estatísticos para levar em consideração os potenciais vieses de indicação de tratamento, por se tratar de estudo observacional.
9. Mahévas *et al.*⁶⁰ em estudo observacional envolvendo 181 pacientes, não encontraram redução na necessidade de internação em UTI, uso de oxigênio ou ventilação invasiva em pacientes hospitalizados em uso de HCQ. Alguns pacientes em uso de HCQ tiveram

modificações eletrocardiográficas que exigiram a interrupção do tratamento, mesmo com doses mais baixas da medicação.

PACIENTES NÃO-GRAVES COM COVID-19

1. Estudo clínico randomizado realizado na China com 150 pacientes com casos leves a moderados de COVID-19, utilizando altas doses e um tratamento prolongado com HCQ (dose diária de 1200 mg por três dias, seguida de dose de manutenção de 800 mg por dia durante duas ou três semanas), não mostrou melhor evolução dos pacientes tratados quando comparado aos não tratados. A frequência de eventos adversos foi maior em pacientes tratados com HCQ⁶¹.
2. Gautret *et al.*⁶² realizaram um estudo observacional não comparativo, com 80 pacientes com infecção leve, tratados com a combinação de HCQ/azitromicina. Os autores observaram que um dos pacientes faleceu e outro necessitou de transferência para unidade de terapia intensiva. Os demais apresentaram melhora. O estudo não incluiu grupo controle, não sendo, portanto, possível apresentar conclusões.
3. Million *et al.*⁶³ avaliaram prospectivamente o tratamento em fase inicial da doença com HCQ/azitromicina em 1061 pacientes com COVID-19 observando bons resultados clínicos e cura virológica. Foi avaliada a negatificação virológica em secreções respiratórias, o que sabidamente ocorre na quase totalidade dos pacientes, independentemente de tratamento. Resultados clínicos ruins foram observados em 46 pacientes; 8 morreram e 5 ainda estavam internados ao fim do estudo. O estudo não teve grupo controle ou comparação com controle histórico, e não permite conclusões satisfatórias sobre a eficácia do tratamento.

USO PROFILÁTICO

1. Um estudo retrospectivo rastreou 14.520 indivíduos em uso contínuo de HCQ para várias condições, incluindo artrite reumatóide, lúpus, gota, doença de Behçet, prevenção de pericardite e febre familiar do Mediterrâneo. A incidência de infecção por SARS CoV-2 nessa população foi igual à da população geral, indicando que a HCQ não tem ação profilática⁶⁴.
2. Uma pequena série de casos (17 casos) evidenciou que HCQ administrado cronicamente em pacientes reumáticos não impediu a infecção por SARS-CoV-2⁶⁵, sugerindo ausência de ação profilática da HCQ.
3. Em outro estudo, realizado com 66 pacientes em uso contínuo de HCQ (em média de 14,2 meses), nenhum desenvolveu sintomas sugestivos de infecção por SARS-CoV-2. Segundo o próprio autor, o estudo tem limitações, como o pequeno tamanho da amostra, e a provável ausência de exposição a casos de COVID-19 nos sujeitos entrevistados. Não há um grupo controle comparativo⁶⁶.
4. Monti *et al.*⁶⁷ avaliaram o desenvolvimento de COVID-19 em 320 pacientes em uso de fármacos anti-reumáticos. Quatro pacientes foram casos confirmados de COVID-19 e outros quatro relataram sintomas altamente sugestivos de COVID-19. Dos 8 pacientes, 5 faziam uso de HCQ. Segundo os autores, os achados não permitem conclusões sobre a taxa de incidência de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumáticas, nem sobre o impacto clínico do imunocomprometimento na COVID-19. No entanto, ressaltam os autores, sua experiência preliminar indica que pacientes com artrite reumatóide crônica não parecem estar sob risco aumentado de complicações respiratórias ou com maior risco de morrer por SARS-CoV-2.

5. Em outro estudo, 51 de 80 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico tiveram COVID-19 e a frequência de internação de pacientes com lúpus em uso de HCQ não diferiu da de não usuários do fármaco⁶⁸.

Vários artigos encontram-se disponíveis somente em repositórios de *preprints*. Tais plataformas se tornaram populares, nos últimos anos, por corresponderem a uma forma de compartilhar rapidamente dados de uma pesquisa e obter retorno (opiniões, sugestões e críticas) de cientistas e não cientistas. É importante mencionar que inexistem, nesses casos, a revisão técnico-científica feita por profissionais especializados no assunto (revisão por pares) em revistas indexadas. Por essa razão, tais plataformas anunciam claramente nas suas páginas iniciais:

“Cuidado: Os preprints são relatórios preliminares de trabalho que não foram certificados pela revisão por pares. Eles não devem ser invocados para orientar a prática clínica ou comportamento relacionado à saúde e não devem ser relatados na mídia como informação estabelecida”.

Ou seja, nenhum artigo pré-publicado nessas plataformas deve servir de referência para recomendar ou não um fármaco, por exemplo. Em uma publicação definitiva em revista científica, após a revisão pelos pares, indicados pelo editor da revista, os autores precisam explicar em detalhes os métodos científicos que utilizaram e, se isso não for convincente, o artigo não é publicado. Revistas do mais alto prestígio e impacto chegam a rejeitar 95% dos trabalhos que recebem para publicação. Nem sempre um artigo publicado no *preprint* consegue passar pelo crivo de outros cientistas que fazem o julgamento criterioso, segundo normas internacionais centenárias que regem a boa ciência.

Os artigos em *preprint*, não revisados por pares e disponíveis apenas nos repositórios específicos, são elencados abaixo por estado de gravidade da doença.

PACIENTES GRAVES COM COVID-19

1. Estudo realizado na China⁶⁹, em pesquisa randomizada (tratamento escolhido por ‘sorteio’, o que é mais confiável do ponto de vista científico, pois retira a decisão do uso da medicação do médico, que pode intencional ou inconscientemente tender à escolha da medicação para pessoas menos graves, para ‘ajudar’ a provar sua hipótese) mostra o desaparecimento da febre, tosse e melhora da pneumonia em pacientes tratados com HCQ. O estudo não foi cego, avaliou um número pequeno de pacientes, não determinou mortalidade e segurança da utilização do medicamento, teve desvios significativos do protocolo inicial, os fatores de risco para eventos adversos graves foram critério de exclusão, os desfechos analisados foram subjetivos, e os métodos de análise estatística questionáveis.
2. Análise realizada por Carlucci *et al.*⁷⁰ em estudo observacional prospectivo envolvendo 932 pacientes sugeriu que a adição do sulfato de zinco ao tratamento com HCQ e azitromicina aumentou a frequência de pacientes recebendo alta, reduziu a necessidade de ventilação e de admissão em UTI em relação aos que receberam HCQ e azitromicina. O estudo não possui um grupo comparativo sem HCQ.
3. Huang *et al.*⁷¹, em estudo observacional, avaliaram retrospectivamente 197 pacientes tratados com CQ e 176 incluídos como controle histórico, sem uso de CQ. O tempo médio para atingir RNA viral indetectável e a duração da febre foram mais curtos no grupo CQ do que no grupo de controle histórico.

4. Yu *et al.*⁷² avaliaram retrospectivamente 568 pacientes com COVID-19, 48 dos quais receberam HCQ. O estudo indica redução da mortalidade e de um marcador inflamatório. Curiosamente, o tempo de permanência do grupo tratado com HCQ no hospital foi duas vezes maior.
5. Davido *et al.*⁷³ avaliaram, em estudo retrospectivo envolvendo 132 pacientes, o efeito da combinação de HCQ e azitromicina em pacientes com COVID-19 hospitalizados. Observou-se atraso médio de dois dias na transferência para UTI em pacientes que receberam o tratamento. A metodologia é questionável e com importantes vieses, posto que os grupos não são equivalentes, sendo o grupo controle constituído por pacientes submetidos a diferentes tratamentos, incluindo o tratamento com HCQ/azitromicina.

Artigos em *preprint*, não revisados por pares, em pacientes com a forma leve ou moderada

PACIENTES NÃO-GRAVES COM COVID-19

1. Estudo brasileiro, com 412 pacientes com sintomas de resfriado comum atendidos por telemedicina e que receberam HCQ/azitromicina. Outros 224 pacientes recusaram o tratamento e foram considerados como controles. Nenhum paciente realizou exame para o diagnóstico de COVID-19. Os dois grupos apresentavam diferenças epidemiológicas significativas já no início do estudo, não houve análise estatística, o grupo controle foi composto por indivíduos que recusaram a medicação e problemas éticos de aprovação do estudo em data posterior ao recrutamento de pacientes resultaram em seu encerramento⁷⁴. Embora não haja declaração de conflitos de interesses, o estudo foi patrocinado e executado por empresa de Medicina de Grupo em São Paulo, cuja mortalidade intra-hospitalar por COVID-19 foi muito elevada no início da epidemia. O estudo circulou apenas em forma de .pdf (e não está disponível nem em repositório de *preprints*). Não obstante, a enorme divulgação e grande repercussão que teve mostra como a cultura social brasileira desconsidera a ciência. A empresa fez o esforço de construção deste trabalho, nas condições descritas acima, às pressas e, não obstante tantas e tão gritantes limitações, o estudo alcançou a mídia de forma impactante como se desse sustento ao uso seguro e eficaz do fármaco.
2. Novales *et al.*⁷⁵ sugeriram, em estudo observacional com 166 pacientes, que o tratamento com HCQ aumentou a sobrevivência quando os pacientes foram admitidos nos estágios iniciais da doença. Os grupos tiveram diferenças significativas no início do estudo. O grupo que não recebeu tratamento era mais velho e os marcadores inflamatórios eram mais elevados nos que não usaram HCQ, apontando para um possível agravamento e potencial maior mortalidade nesse grupo. O estudo ainda não foi revisado por pares e encontra-se apenas em repositório de *preprints*.

Com o conjunto de dados apresentados até o presente momento na literatura e em repositórios de *preprints*, pode-se tecer algumas considerações. Antes, entretanto, uma reflexão histórica crítica dos acontecimentos que sucederam ao primeiro relato de ensaio clínico, se impõe.

O primeiro trabalho em humanos, realizado pelo grupo de Marselha, é de extrema fragilidade metodológica e científica e pode ser considerado quase um anti-modelo de desenho de ensaio clínico. Não obstante, uma divulgação intempestiva e sensacionalista dos dados preliminares reportados no artigo (que tinha como um dos autores o editor da revista que o aceitou no prazo recorde de um dia) foi feita pelo líder do grupo e pelos presidentes dos EUA e do Brasil. Isso gerou subprodutos nefastos ao clima de serenidade e cientificismo que deve embasar qualquer ação médica e sustentar medidas de

enfrentamento de uma epidemia, tanto no nível do comportamento da população quanto das comunidades médico-científicas. Repertoria-se:

- a) a expectativa de parte da mídia e da população de que já existe uma solução para o risco de infecção para aqueles que, motivados pelo negacionismo oficial, sentem-se atraídos a desrespeitar regras de quarentenamento e do distanciamento social;
- b) a sensação injustificada de segurança de profissionais de saúde que, inquietos com a ausência de recursos terapêuticos e ansiosos em ajudar seus pacientes, assistiram às instituições oficiais liberarem o uso do fármaco, primeiro em ensaios clínicos, depois para pacientes graves e, finalmente, para todos, mesmo nas fases iniciais da doença, apesar da ausência de evidências científicas de sua eficácia e segurança, sem serem devida e suficientemente informados da validade da ação;
- c) a dificuldade do desenho de estudos randomizados duplo cegos com grupos controle placebo (que alguns passaram até a considerar antiéticos em função do descrito em 'a' e 'b'), não permitindo a avaliação acurada da eficácia e da segurança do fármaco;
- d) a polarização ou ideologização das posturas em relação ao uso de CQ/HCQ em grupos *pro* ("de direita") e *contra* ("de esquerda") o seu uso indiscriminado antes que estudos cientificamente robustos possam afirmar as vantagens ou condenar o seu uso como recurso terapêutico em definitivo.

Além disso, é preciso ter cuidado com o julgamento clínico individual. Em uma doença nova, cuja letalidade é ainda incerta, médicos de todo o mundo atendem centenas de pessoas e usam medicações por compaixão, ou seja, ainda sem evidências. Esses profissionais têm a melhor das intenções, especialmente porque sabem que não é possível aguardar estudos clínicos formais para salvar pessoas. À medida que sua experiência aumenta é natural que melhore a sua capacidade de antever e tratar complicações, observando, então, diminuição da letalidade entre seus pacientes. Isso, por sua vez, leva muitos profissionais a atribuir a uma dada ação a responsabilidade pelo sucesso. Isso é comum na história da medicina. Por exemplo, quando cirurgiões-barbeiros usavam a sangria para tratar várias doenças. Faziam em todos, e tinham a impressão de que havia melhora, motivo pelo qual a sangria era feita de forma indiscriminada. Hoje é fácil pensar em outras possibilidades de tratamento, porque temos ao nosso alcance um grande arsenal de opções. À época, sem antibióticos, a sangria era uma forma de ação, o que dava ao paciente a sensação de estar sendo cuidado. Muitos, no entanto, morriam justamente porque precisavam de mais volume de sangue e, quando esse lhes era extraído, evoluíam para a morte.

No início da pandemia, a incerteza e a ausência de opções justificavam o uso exploratório de CQ/HCQ. Desde então, surgiram dados *in vitro*, modelos animais e, mais importante, inúmeros estudos observacionais, todos com resultados semelhantes. Se no início havia incerteza e plausibilidade biológica, essas não mais existem. Não há dados *in vitro* ou em modelos animais que sugiram que HCQ possa ser eficaz. Nenhum estudo observacional publicado sugeriu claro benefício. Pelo contrário, vários indicaram potenciais malefícios. Assim, hoje, em vista de algumas claras certezas, não é mais ético fazer uso rotineiro da medicação, fora de estudos clínicos. Todas as sociedades profissionais, nacionais e internacionais, são unânimes em não recomendar o uso de CQ/HCQ para o tratamento de COVID-19, exceto em pesquisas clínicas aprovadas por comitês de ética e mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido. Cumpre ressaltar que na Alemanha, país com a menor letalidade por COVID-19, a HCQ fez parte de forma limitada de seus protocolos de tratamento. Lá se investiu no aparelhamento tecnológico de suas UTIs, contando com profissionais altamente qualificados⁷⁴⁻⁷⁶.

Há estudos que comparam a letalidade antes e após a introdução da HCQ na rotina de tratamento de diferentes Centros. Essa é uma análise falaciosa, pois desconsidera a curva

de aprendizado da equipe de saúde. Profissionais mais treinados fornecem melhores cuidados aos seus pacientes. Por exemplo, no Hospital das Clínicas da USP, em São Paulo, a letalidade diminuiu após a retirada da HCQ da rotina de tratamento. Por outro lado, Manaus, cidade em que o Conselho Regional de Medicina do Amazonas recomendou o uso de HCQ nas fases iniciais da doença desde o início da epidemia, é a capital que acumula mais mortes proporcionais por COVID-19 em todo o Brasil.

Esses dados, em seu conjunto, devem nos levar a refletir sobre a ausência de impacto da HCQ no enfrentamento da epidemia. Medidas como intervenção oportuna, posição de pronação do paciente, uso de oxigênio suplementar sob ventilação não-invasiva, uso oportuno de anticoagulantes, corticosteroides e de antibioticoterapia são o grande diferencial na abordagem terapêutica desses pacientes de COVID-19. Tudo isso foi graças à intensa troca de informações entre especialistas do mundo inteiro, uma lenta, porém frutífera curva de aprendizado coletivo que permitiu que a letalidade da Covid-19 seja hoje muito menor do que no início da epidemia, quando nada se sabia sobre a dinâmica da doença.

Como conclusões parciais, cabe, entretanto, já salientar que:

- Não há evidências científicas favoráveis que sustentem o uso de CQ/HCQ em qualquer dose ou estágio da COVID-19, quer no nível individual quer no de políticas públicas;
- por outro lado, há estudos que demonstram que o uso de CQ/HCQ para o tratamento de Covid-19 pode estar associado à maior frequência de eventos adversos graves e com maior letalidade;
- o uso de CQ/HCQ deve ser restrito a protocolos de pesquisa aprovados por comitês de ética em pesquisa;

Antes de abordar as duas últimas conclusões desta nota, transcrevemos (de forma adaptada), trecho extraído do “COVID-19: Manifesto do Colegiado dos Professores Titulares da Faculdade de Medicina da USP” publicado no site da FMUSP, em 17/04/2020.

“Outro ponto do juramento médico é o de consolar sempre. Muitas vezes, medicamentos ou outras ações não medicamentosas, apesar de não trazerem benefício comprovado, podem significar aos pacientes, sensação de alívio do sofrimento. Esse é o momento em que a ciência nos deixa, para que a arte se imponha. Trata-se de momento sublime da relação médico-paciente. Momento íntimo, onde a privacidade é fundamenta...”

Ao contrário do que se apregoa, as nossas convicções sólidas em princípios científicos não implicam contraposição às ações espirituais. Nesse momento, manifestamos nossa compaixão, e nossos mais profundos sentimentos, aos familiares dos mais de mil brasileiros mortos (à época). Ao mesmo tempo, compartilhamos esperança com aqueles que estão em sofrimento nas enfermarias e terapias intensivas, para que consigam superar esta fase e que se recuperem. Que todas as crenças unam suas preces. Dentro dos princípios de apoio mútuo a todos que sofrem, seja nos hospitais ou nos isolamentos em domicílio”.

- o uso da CQ/HCQ deve ter o consentimento formal do paciente ou de seu responsável legal;
- por óbvio, a prescrição de um tratamento sem comprovação científica de eficácia, mas com demonstração de risco de efeitos colaterais graves, poderá fazer com que o prescritor incorra em dano a preceitos legais ou éticos.

A discussão em torno do uso, no Brasil, de um fármaco não recomendado para COVID-19 por todas as sociedades científicas internacionais nos tem levado a vivenciar o epicentro da doença, em escala mundial, impossibilitando a discussão necessária que devem ter os poderes federal, estadual e municipal. A aparente saída de dois ministros da saúde por conta do imbróglio, em meio à crise, tem atrasado processos de compra, ordenamento de despesas, diálogo com CONASS e CONASEMS, fortalecimento do SUS e planejamento concreto da economia do país.

É preciso igualmente que se avaliem os conflitos de interesse ligados a essa recomendação quase que impositiva. Empresas que produzem HCQ têm tido alto retorno financeiro, em tempos de carestia econômica para vários setores da economia. Sem uma clara separação entre benefício real para a população e benefícios exclusivos do setor produtivo do fármaco, o debate encontra forte viés, que merece investigação por parte das autoridades.

Não se deve opor, em meio ao desespero da população, à prescrição de substâncias com efeito placebo, ou seja, que fazem um paciente se sentir bem, mesmo sem qualquer ação farmacêutica comprovada, como é o caso de vitaminas, o gás ozônio ou, mesmo, a homeopatia. Mas quando a substância que se pretende utilizar com essa finalidade está fortemente associada a eventos adversos graves e conhecidos, especialmente na população-alvo da COVID-19, mais idosa, em sua maioria com cardiopatias, e portanto mais sujeita a arritmias fatais, cabe ao médico, amparado pela ciência, advertir e lutar para que não tenhamos mais mortes iatrogênicas desnecessárias. O vírus está autorizado a matar, por sua natureza não regida pela justiça dos homens, mas não o médico, ainda que pretensamente agindo em boa fé.

As conclusões dos estudos internacionais, multicêntricos e randomizados ora em curso, com previsão de divulgação para algumas semanas, são as únicas garantias de oferta de tratamentos seguros e eficazes a pacientes com COVID-19. Qualquer tentativa de substituir os resultados dessas pesquisas por análises de estudos observacionais é uma falsa solução, que pode acarretar elevados riscos, incluindo morte, aos pacientes, por efeitos colaterais conhecidos e previsíveis.

Em uma situação de emergência global de saúde pública, como a Pandemia causada pelo SARS-CoV-2, cabe ao Poder Público garantir o bem-estar da população de forma responsável e embasada em conhecimento produzido pela ciência e não a submeter ao risco adicional de um tratamento sem garantias de segurança e eficácia sob a chancela de uma política nacional de saúde.

Participaram da elaboração desta Nota (por ordem alfabética)

Celso Ferreira Ramos Filho^{1,2}
Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro^{1,3}
Daniel Goldberg Tabak¹
Djane Clarys Baia-da-Silva⁴
José Gomes Temporão^{1,5}

Marcus Vinícius Guimarães Lacerda⁴
Margareth Pretti Dalcolmo⁶
Mauro Schechter²
Natália Pasternak Taschner⁷
Patrícia Brasil⁸

¹ Academia Nacional de Medicina

² Faculdade de Medicina, UFRJ

³ Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz

⁴ Fundação de Medicina Tropical do Amazonas Doutor Heitor Vieira Dourado e Universidade do Estado do Amazonas

⁵ Centro de Estudos Estratégicos, Fiocruz

⁶ Centro de Referência Hélio Fraga, ENSP, Fiocruz

⁷ Instituto Questão de Ciência e Instituto de Ciências Biomédicas, USP

⁸ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264-268. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
2. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3). doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
3. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):1-4. doi:10.1038/s41421-020-0156-0.
4. 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) - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/?from_term=chloroquine+and+coronavirus&from_pos=9. Accessed March 20, 2020.
5. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. 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). *Clin Infect Dis*. March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237.
6. Hydroxychloroquine in the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in non-human primates. May 2020. doi:10.21203/RS.3.RS-27223/V1.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Mü MA, Drosten C, Pö S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
8. Dowall SD, Bosworth A, Watson R, Bewley K, Taylor I, Rayner E, Hunter L, Pearson G, Easterbrook L, Pitman J, Hewson R, Carroll MW. Chloroquine inhibited ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J Gen Virol*. 2015;96(12):3484-3492. doi:10.1099/jgv.0.000309.
9. Porotto M, Orefice G, Yokoyama CC, Mungall BA, Realubit R, Sganga ML, Aljofan M, Whitt M, Glickman F, Moscona A. Simulating Henipavirus Multicycle Replication in a Screening Assay Leads to Identification of a Promising Candidate for Therapy. *J Virol*. 2009;83(10):5148-5155. doi:10.1128/jvi.00164-09.
10. Shibata M, Aoki H, Tsurumi T, Sugiura Y, Nishiyama Y, Suzuki S, Maeno K. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: Action of chloroquine. *J Gen Virol*. 1983;64(5):1149-1156. doi:10.1099/0022-1317-64-5-1149.
11. Miller DK, Lenard J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(6 I):3605-3609. doi:10.1073/pnas.78.6.3605.
12. Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol*. 2010;45(2):195-203. doi:10.1007/s00535-009-0132-9.
13. Bishop NE. Examination of potential inhibitors of hepatitis A virus uncoating. *Intervirology*. 1998;41(6):261-271. doi:10.1159/000024948.
14. Superti F, Seganti L, Orsi N, Divizia M, Gabrieli R, Panà A. The effect of lipophilic amines on the growth of hepatitis A virus in Frp/3 cells. *Arch Virol*. 1987;96(3-4):289-296. doi:10.1007/BF01320970.
15. Romanelli F, Smith K, Hoven A. Chloroquine and Hydroxychloroquine as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Activity. *Curr Pharm Des*. 2005;10(21):2643-2648. doi:10.2174/1381612043383791.
16. Savarino A, Gennero L, Sperber K, Boelaert JR. The anti-HIV-1 activity of chloroquine. *J Clin Virol*. 2001;20(3):131-135. doi:10.1016/S1386-6532(00)00139-6.
17. Tsai W po, Nara PL, Kung H fu, Oroszlan S. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Infectivity by

Chloroquine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1990;6(4):481-489. doi:10.1089/aid.1990.6.481.

18. Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol*. 2001;20(3):137-140. doi:10.1016/S1386-6532(00)00140-2.
19. Kronenberger P, Vrijzen R, Boeyé A. Chloroquine induces empty capsid formation during poliovirus eclipse. *J Virol*. 1991;65(12):7008-7011. doi:10.1128/jvi.65.12.7008-7011.1991.
20. Tsiang H, Superti F. Ammonium chloride and chloroquine inhibit rabies virus infection in neuroblastoma cells. *Arch Virol*. 1984;81(3-4):377-382. doi:10.1007/BF01310010.
21. Koyama AH, Uchida T. Inhibition of multiplication of herpes simplex virus type 1 by ammonium chloride and chloroquine. *Virology*. 1984;138(2):332-335. doi:10.1016/0042-6822(84)90356-8.
22. Savarino A, Lucia MB, Rastrelli E, Rutella S, Golotta C, Morra E, Tamburrini E, Perno CF, Boelaert JR, Sperber K, Cauda R. Anti-HIV Effects of Chloroquine: Inhibition of Viral Particle Glycosylation and Synergism with Protease Inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(3):223-232. doi:10.1097/00126334-200403010-00002.
23. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(1):264-268. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085.
24. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2(1):69. doi:10.1186/1743-422X-2-69.
25. Glushakova SE, Lukashovich IS. Early events in arenavirus replication are sensitive to lysosomotropic compounds. *Arch Virol*. 1989;104(1-2):157-161. doi:10.1007/BF01313817.
26. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadão AL, Garcez PP, Monteiro FL, Loiola EC, Dias AA, Silva FJM, Aliota MT, Caine EA, Osorio JE, Bellio M, O'Connor DH, Rehen S, De Aguiar RS, Savarino A, Campanati L, Tanuri A. Chloroquine, an endocytosis blocking agent, inhibits zika virus infection in different cell models. *Viruses*. 2016;8(12). doi:10.3390/v8120322.
27. Farias KJS, Machado PRL, de Almeida Junior RF, de Aquino AA, da Fonseca BAL. Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells. *Microbiol Immunol*. 2014;58(6):318-326. doi:10.1111/1348-0421.12154.
28. Randolph VB, Winkler G, Stollar V. Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. *Virology*. 1990;174(2):450-458. doi:10.1016/0042-6822(90)90099-D.
29. Khan M, Santhosh SR, Tiwari M, Lakshmana Rao P V., Parida M. Assessment of in vitro prophylactic and therapeutic efficacy of chloroquine against Chikungunya virus in Vero cells. *J Med Virol*. 2010;82(5):817-824. doi:10.1002/jmv.21663.
30. Eng EO, Chew JSW, Jin PL, Chua RCS. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology*. 2006;3. doi:10.1186/1743-422X-3-39.
31. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, Wong G, Smith AW. Chloroquine for influenza prevention: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(9):677-683. doi:10.1016/S1473-3099(11)70065-2.
32. Tricou V, Minh NN, van TP, Lee SJ, Farrar J, Wills B, Tran HT, Simmons CP. A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in vietnamese adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8). doi:10.1371/journal.pntd.0000785.
33. Falzarano D, Safronetz D, Prescott J, Marzi A, Feldmann F, Feldmann H. Lack of protection against ebola virus from chloroquine in mice and hamsters. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(6):1065-1067. doi:10.3201/eid2106.150176.
34. Pallister J, Middleton D, Crameri G, Yamada M, Klein R, Hancock TJ, Foord A, Shiell B, Michalski W, Broder CC, Wang L-F. Chloroquine Administration Does Not Prevent Nipah Virus Infection and Disease in Ferrets. *J Virol*. 2009;83(22):11979-11982. doi:10.1128/jvi.01847-09.
35. Vigerust DJ, McCullers JA. Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo. *Influenza*

Other Respi Viruses. 2007;1(5-6):189-192. doi:10.1111/j.1750-2659.2007.00027.x.

36. Maheshwari RK, Srikantan V, Bhartiya D. Chloroquine enhances replication of Semliki Forest virus and encephalomyocarditis virus in mice. *J Virol*. 1991;65(2):992-995. doi:10.1128/jvi.65.2.992-995.1991.
37. Roques P, Thiberville S-D, Dupuis-Maguiraga L, Lum F-M, Labadie K, Martinon F, Gras G, Lebon P, Ng L, de Lamballerie X, Le Grand R. Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*. 2018;10(5):268. doi:10.3390/v10050268.
38. De Lamballerie X, Boisson V, Reynier JC, Enault S, Charrel RN, Flahault A, Roques P, Grand R Le. On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2008;8(6):837-839. doi:10.1089/vbz.2008.0049.
39. Chauhan A, Tikoo A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Med*. 2015;16(10):585-590. doi:10.1111/hiv.12295.
40. 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(1):13-20. doi:10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x.
41. Lori F, Foli A, Groff A, Lova L, Whitman L, Bakare N, Pollard RB, Lisziewicz J. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS*. 2005;19(11):1173-1181. doi:10.1097/01.aids.0000176217.02743.d1.
42. Sperber K, Louie M, Kraus T, Proner J, Sapira E, Lin S, Stecher V, Mayer L. Hydroxychloroquine treatment of patients with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Ther*. 1995;17(4):622-636. doi:10.1016/0149-2918(95)80039-5.
43. Paxton WA, Naarding MA, Wit FWW, Veldhuijzen NJ, Chersich MF, Kankindi BK, Douma RDA, Tuyizere S, Jurriaans S, Sparidans RW, Beijnen JH, Pollakis G, Boelaert JR, Lange JM, Vyankandondera J, Luchters S. Chloroquine Administration in Breastfeeding Mothers Associates with Increased HIV-1 Plasma Viral Loads. *medRxiv*. May 2020:2020.04.29.20085308. doi:10.1101/2020.04.29.20085308.
44. De Almeida PRL, Tovo CV, Rigo JO, Zanin P, Alves AV, De Mattos AA. Interferon convencional versus interferon peguilado associados à ribavirina no tratamento de pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C (genótipo 1) e da imunodeficiência humana. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(2):132-137. doi:10.1590/S0004-28032009000200011.
45. Helal GK, Gad MA, Abd-Eliah MF, Eid MS. Hydroxychloroquine augments early virological response to pegylated interferon plus ribavirin in genotype-4 chronic hepatitis C patients. *J Med Virol*. 2016;88(12):2170-2178. doi:10.1002/jmv.24575.
46. Peymani P, Yeganeh B, Sabour S, Geramizadeh B, Fattahi MR, Keyvani H, Azarpira N, Coombs KM, Ghavami S, Lankarani KB. New use of an old drug: chloroquine reduces viral and ALT levels in HCV non-responders (a randomized, triple-blind, placebo-controlled pilot trial). *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(6):613-619. doi:10.1139/cjpp-2015-0507.
47. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf*. 2018;41(10):919-931. doi:10.1007/s40264-018-0689-4.
48. 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*. February 2020. doi:10.5582/bst.2020.01047.
49. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont T, Honoré S, Colson P, Chabrière E, Scola B La, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
50. Hulme OJ, Wagenmakers E-J, Damkier P, Madelung CF, Siebner HR, Helweg-Larsen J, Gronau Q, Benfield TL, Madsen KH. Reply to Gautret et al. 2020: A Bayesian reanalysis of the effects of hydroxychloroquine and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19. *medRxiv*. April 2020:2020.03.31.20048777. doi:10.1101/2020.03.31.20048777.
51. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in

patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.

52. 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). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(February):1-10. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
53. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhuiya C, Aizer A, Holmes D, Bernstein S, Spinelli M, Park DS, Chinitz LA, Jankelson L. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. April 2020:1-2. doi:10.1038/s41591-020-0888-2.
54. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbold A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro C-T, Monteiro WM, Lacerda MVG, CloroCovid-19 Team. 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 Netw open*. 2020;3(4.23):e208857.
55. Karasic TB, O'Hara MH, Loaiza-Bonilla A, Reiss KA, Teitelbaum UR, Borazanci E, De Jesus-Acosta A, Redlinger C, Burrell JA, Laheru DA, Von Hoff DD, Amaravadi RK, Drebin JA, O'Dwyer PJ. Effect of Gemcitabine and nab-Paclitaxel with or Without Hydroxychloroquine on Patients with Advanced Pancreatic Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):993-998. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0684.
56. Rangwala R, Leone R, Chang YC, Fecher LA, Schuchter LM, Kramer A, Tan KS, Heitjan DF, Rodgers G, Gallagher M, Piao S, Troxel AB, Evans TL, DeMichele AM, Nathanson KL, O'Dwyer PJ, Kaiser J, Pontiggia L, Davis LE, Amaravadi RK. Phase I trial of hydroxychloroquine with dose-intense temozolomide in patients with advanced solid tumors and melanoma. *Autophagy*. 2014;10(8):1369-1379. doi:10.4161/auto.29118.
57. Nti AA, Serrano LW, Sandhu HS, Uyhazi KE, Edelstein ID, Zhou EJ, Bowman S, Song D, Gangadhar TC, Schuchter LM, Mitnick S, Huang A, Nichols CW, Amaravadi RK, Kim BJ, Aleman TS. Frequent subclinical macular changes in combined braf/mek inhibition with high-dose hydroxychloroquine as treatment for advanced metastatic braf mutant melanoma: Preliminary Results from a Phase I/II Clinical Treatment Trial. *Retina*. 2019;39(3):502-513. doi:10.1097/IAE.0000000000002027.
58. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson D, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. May 2020. doi:10.1056/NEJMoa2012410.
59. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. May 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630.
60. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Fois E, Lepeule R, Szwebel T-A, Lescure F-X, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotsky J-M, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, de Lastours V, Ourghanlian C, Kerneis S, Ménager P, Mouthon L, Audureau E, Ravaut P, Godeau B, Gallien S, Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. doi:10.1136/bmj.m1844.
61. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849.
62. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. March 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663.
63. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaut I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo J-C, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain J-M, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P,

- Raoult D. Full-length title: Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. May 2020:101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
64. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis. *Autoimmun Rev*. May 2020:102566. doi:10.1016/j.autrev.2020.102566.
 65. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B, Barrelet A, Chauvet C, Chazal T, Delahousse M, Devaux M, Euvrard R, Fadlallah J, Florens N, Haroche J, Hié M, Juillard L, Lhote R, Maillet T, Richard-Colmant G, Palluy JB, Pha M, Perard L, Remy P, Rivière E, Sène D, Sève P, Morélot-Panzini C, Viillard J-F, Viroit J-S, Benameur N, Zahr N, Yssel H, Godeau B, Amoura Z. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. April 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217566.
 66. Vastarella M, Patri A, Annunziata MC, Cantelli M, Nappa P, Tasso M, Costa L, Caso F, Fabbrocini G. Journal Pre-proof Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatological and rheumatological patients already under treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.136.
 67. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667-668. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424.
 68. König MF, Kim AH, Scheetz MH, Graef ER, Liew JW, Simard J, Machado PM, Gianfrancesco M, Yazdany J, Langguth D, Robinson PC. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis*. May 2020. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-217690.
 69. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. April 2020:2020.03.22.20040758. doi:10.1101/2020.03.22.20040758.
 70. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J, Org JR. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. doi:10.1101/2020.05.02.20080036.
 71. Huang M, Li M, Xiao F, Liang J, Pang P, Tang T, Liu S, Chen B, Shu J, You Y, Li Y, Tang M, Zhou J, Jiang G, Xiang J, Hong W, He S, Wang Z, Feng J, Lin C, Ye Y, Wu Z, Li Y, Zhong B, Sun R, Hong Z, Liu J, Chen H, Wang X, Li Z, Pei D, Tian L, Xia J, Jiang S, Zhong N, Shan H. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *medRxiv*. May 2020:2020.04.26.20081059. doi:10.1101/2020.04.26.20081059.
 72. Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv*. May 2020:2020.04.27.20073379. doi:10.1101/2020.04.27.20073379.
 73. Davido B, Lansaman T, Bessis S, Lawrence C, Alvarez J-C, Mascitti H, Bouchand F, Moine P, Perronne V, Gal A Le, Annane D, Perronne C, Truchis P De, Team C-19 R. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv*. May 2020:2020.05.05.20088757. doi:10.1101/2020.05.05.20088757.
 74. Barbosa Esper R, Souza da Silva R, Teiichi Costa Oikawa F, Machado Castro M, Razuk-Filho A, Benedito Batista Junior P, Wilhelm Lotze S, Nunes da Rocha C, de Sá Cunha Filho R, Emanuel Barbosa de Oliveira S, Leitão Ribeiro P, Cristina Vigar Martins V, Silva Braga Bueno F, Ligeiro Gonçalves Esper P, Fagundes Parrillo E. *Empirical Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin for Suspected Cases of COVID-19 Followed-up by Telemedicine*.
 75. Novales FJM de, Ramírez-Olivencia G, Estébanez M, Dios B de, Herrero MD, Mata T, Borobia AM, Gutiérrez C, Simón M, Ochoa A, Martínez Y, Aguirre A, Alcántara F de A, Fernández-González P, López E, Campos S, Navarro M, Ballester LE. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. May 2020. doi:10.20944/PREPRINTS202005.0057.V1.