

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

OBS: (NT redigida originalmente em 20-05-2020, quando já haviam evidências suficientes para descartar o uso da HCQ, e atualizada em 15-09-2021, com os estudos mais relevantes publicados desde então. Um número expressivo de metanálises estão hoje disponíveis, sendo a quase totalidade delas referentes a estudos retrospectivos observacionais que, após a realização dos estudos prospectivos, perderam o seu sentido).

Entre as razões para o impacto dramático da pandemia de COVID-19 sobre a saúde humana estiveram, por algum tempo, a inexistência de vacinas ou antivirais específicos aprovados para prevenir ou tratar a enfermidade. Naturalmente, esta fase foi superada e hoje temos diferentes opções de vacinas¹⁻³ com as mais inovadoras tecnologias e medicações^{4,5} efetivas para tratar os casos moderados e graves da doença. Os desafios mudaram para a busca de logística de distribuição de vacinas e políticas de estado capazes de orientar a população para reduzir comportamentos de risco. Algumas questões, contudo, sobretudo referente à identificação de medicamentos com comprovada ação antiviral, permanecem presas ao imaginário de agentes públicos e privados com pouco treinamento científico para avaliar evidências em tão curto espaço de tempo.

No início da pandemia, diante das enormes dificuldades para se desenvolver, em período curto, fármacos e vacinas específicas para tratar e/ou prevenir doença, a atenção se voltou para fármacos já existentes e com segurança atestada pelo largo uso. Alguns estudos indicavam 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), portanto, 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, realizados em pessoas sadias.⁶⁻⁹

Maisonasse et al.¹⁰ realizaram o primeiro estudo com HCQ para prevenção ou tratamento da infecção por SARS CoV-2, combinada ou não com azitromicina, em células do trato respiratório e em modelos animais (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, para a prevenção e em todas as fases da COVID-19 em modelo animal (fase inicial/leve, fase intermediária e fase avançada/grave) e não observaram redução da carga viral, dos sintomas ou do comprometimento pulmonar em qualquer dos casos. Disto concluíram que testes em humanos seriam dispensáveis.

A falta de atividade *in vitro* da HCQ em células do trato respiratório humano¹⁰ é explicada, em parte, pela necessidade de receptores específicos para entrada dos vírus nas células. Esses receptores não são encontrados em células genéricas do tipo Vero, nas quais a atividade inibitória de HCQ havia inicialmente sido demonstrada. Hoffmann e colaboradores¹¹ confirmaram que a entrada do SARS-CoV-2 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 de vários vírus, incluindo os 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 simplex.^{12,13,22-31,14,32,33,15-21} 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, no campo das doenças infecciosas, para o tratamento da malária, principalmente por *Plasmodium vivax*, uma das mais importantes espécies causadoras da doença no homem, e algumas doenças autoimunes.

Outro elemento que explica a falha terapêutica da CQ ou HCQ em qualquer das muitas doenças virais para as quais já foram testadas é um fenômeno conhecido como fosfolipidose, um evento adverso não desejável no qual fosfolípidios se acumulam e podem causar problemas ao longo do tempo. O estudo publicado por Tummino et al.³⁴ é um alerta para pesquisadores do campo de avaliação de novos fármacos. Neste estudo, pesquisadores descrevem características físico-químicas de diferentes medicamentos que podem induzir o evento indesejado (a fosfolipidose). Entre as medicações testadas, estão a CQ e a HCQ. Para que o efeito observado *in vitro* seja reproduzido *in vivo*, doses extraordinariamente altas deveriam ser usadas. Como mensagem final, o estudo sugere que drogas com ação antiviral *in vitro* devido à fosfolipidose não são bons candidatos para avançar nos testes *in vivo* ou estudos clínicos, dado o efeito de confusão gerado pela fosfolipidose.

A CQ não impediu a infecção por influenza em ensaios clínicos randomizados^{35,36} nem apresentou atividade contra os vírus ebola, CHIKV, influenza e Nipah em modelos animais.^{33,37-41} Estudos randomizados são aqueles em que o tratamento é escolhido por 'sorteio', o que é mais confiável do ponto de vista científico, pois retira o poder de das mãos de médico e paciente que, intencional ou inconscientemente, podem escolher usar a medicação de acordo com as suas expectativas quanto à sua eficácia.

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 incompleta.⁴¹ Um estudo clínico mostrou que o uso de CQ não se associou à melhora do curso da infecção por CHIKV,⁴² nem à diminuição da frequência de artralgia crônica após a infecção.⁴¹ A CQ não é recomendada para o tratamento de pacientes com infecção pelo HIV.⁴³⁻⁴⁷

A CQ apresenta efeito modesto na redução da carga viral de hepatite C, quando associada a interferon peguilado,⁴⁸⁻⁵⁰ não sendo um fármaco indicado para o tratamento dessa infecção.

Os estudos clínicos sobre COVID-19 utilizando CQ e/ou HCQ como intervenção são elencados a seguir, conforme gravidade dos pacientes envolvidos.

.

A questão em debate é a ação de CQ/HCQ como antiviral, em que se pretende diminuir a carga viral. O que, em primeira análise, deveria reduzir complicações da evolução da infecção. Esta associação não é necessariamente verdadeira, é apenas presumida. A escolha de carga viral como desfecho primário nos estudos clínicos é um erro que retardou nosso conhecimento sobre a existência de algum possível benefício das medicações aqui discutidas.

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).⁵¹ O trabalho é considerado uma evidência anedótica, ou seja, sem força científica, um relato contado pelos autores sem os devidos controles.

2. Um estudo realizado em Marselha, na França,⁵² 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 então presidente americano Donald Trump, levando ao aumento expressivo no número de prescrições da medicação para pacientes com COVID-19 nos EUA e no resto do mundo. Entretanto, devido às inúmeras críticas recebidas,⁵³ 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 RNA viral no dia 5 após o uso do fármaco.

3. Molina et al.,⁵⁴ em Paris, também na França, buscaram, sem sucesso, reproduzir o estudo descrito acima. Assim, prospectivamente prescreveram para 11 pacientes hospitalizados o esquema de HCQ associado à 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 (como visto no eletrocardiograma). 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 Marselha,⁵² 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 foram encontradas diferenças nas taxas de cura laboratorial (desaparecimento do vírus no sangue ou em secreções), nem nos desfechos clinicamente mais relevantes (duração da hospitalização, normalização da temperatura, progressão radiológica).⁵⁵

5. Chorin et al.⁵⁶ relataram alterações cardíacas em 84 pacientes hospitalizados com COVID-19 em tratamento com HCQ associada à 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 súbita.

6. Um estudo prospectivo realizado em Manaus (Borba et al.)⁵⁷ 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 doenças)⁵⁸⁻⁶⁰ 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 laboratorial até o quinto dia de tratamento, corroborando o achado de outros estudos. Essa pesquisa foi considerada pela revista da Associação Médica dos Estados Unidos (JAMA) uma das 10 mais importantes do ano sobre Covid-19.

7. Geleris et al.,⁶¹ em estudo unicamente observacional envolvendo 1.446 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.⁶² em um estudo observacional com 1.438 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.,⁶¹ 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.⁶³ 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.

10. Estudos prospectivos randomizados são o padrão ouro para avaliar a eficácia de qualquer intervenção médica. No Recovery Trial⁶⁴, o estudo mais rigorosamente bem conduzido sobre o assunto, foram prospectivamente randomizados 1.561 pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber HCQ e 3.155 para receber os cuidados usuais. Neste estudo os pesquisadores avaliaram a mortalidade em 28 dias e não encontraram benefício no uso de HCQ em relação aos cuidados usuais. O mesmo grupo testou azitromicina⁶⁵ em condições semelhantes, tendo sido randomizados 2.582 pacientes com COVID-19 para receber o antibiótico contra 5.181 para receber os cuidados usuais, tendo concluído que o seu uso não altera a sobrevivência ou melhora outros desfechos clinicamente importantes, devendo ter seu uso restrito aos casos onde a indicação é inequívoca para o tratamento de infecções secundárias.

11. Mallat et al.⁶⁶ avaliaram o tempo para negatificação dos resultados de carga viral de pacientes tratados com HCQ e relataram que indivíduos que receberam HCQ demoraram mais tempo para que fosse negatificada.

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 tratamento prolongado com HCQ (dose diária de 1.200 mg durante 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 comparados aos não tratados. A frequência de eventos adversos foi maior em pacientes tratados com HCQ.⁶⁷

2. Gautret et al.⁶⁸ realizaram um estudo observacional não comparativo, com 80 pacientes com infecção leve, tratados com a associação 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 extrair conclusões relevantes sobre efetividade.

3. Million et al.⁶⁹ avaliaram prospectivamente o tratamento com HCQ/azitromicina no estágio inicial da doença em 1.061 pacientes com COVID-19, observando bons resultados clínicos e cura laboratorial. Foi avaliada a negatificação virológica em secreções respiratórias, o que seria esperado ocorrer 10 dias após início dos sintomas 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, por não incluir grupo controle ou comparação com controle histórico, não permite conclusões sobre a eficácia do tratamento.

4. Skipper et al.⁷⁰ investigaram o efeito da HCQ em pacientes ambulatoriais em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Neste estudo concluiu-se não haver redução de gravidade de sintomas entre pacientes com casos leves a moderados de COVID-19, independentemente da intervenção. Os autores observaram 43% de eventos adversos entre os participantes que receberam HCQ contra 22% entre os que receberam placebo.

5. A Organização Mundial da Saúde (OMS) coordenou um estudo clínico prospectivo, multicêntrico internacional do qual participaram centros de pesquisa brasileiros, randomizado e controlado⁷¹ para testar a eficácia de remdesivir, lopinavir, interferon e de HCQ em pacientes internados. No estudo, conhecido como Solidarity, foram randomizados 11.330 pacientes e avaliadas a mortalidade em 28 dias e a progressão de sintomas em uma escala de gravidade desenvolvida pela OMS. No estudo foi demonstrada a ausência de benefício de qualquer das intervenções. Não houve redução da mortalidade, do tempo de internação ou da progressão para ventilação invasiva.

USO PROFILÁTICO

1. Um estudo retrospectivo rastreou 14.520 indivíduos em uso contínuo de HCQ para várias condições, incluindo artrite reumatoide, 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 profilática.⁷²

2. Uma pequena série de casos (17 casos) evidenciou que HCQ administrado cronicamente em pacientes reumáticos não impediu a infecção por SARS-CoV-2,⁷³ sugerindo ausência de ação profilática da HCQ.

3. Em outro estudo, realizado com 66 pacientes em uso contínuo de HCQ (em média por 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 comparativo.⁷⁴

4. Monti et al.⁷⁵ avaliaram o desenvolvimento de COVID-19 em 320 pacientes em uso de fármacos antirreumáticos. 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 reumatoide 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 daquela de não usuários do fármaco.⁷⁶

6. Boulware et al.⁷⁷ avaliaram o efeito da HCQ na profilaxia pós-exposição para COVID-19 entre indivíduos que viviam na mesma habitação que um caso confirmado ou trabalhadores de saúde expostos a casos confirmados de covid-19. Nesse estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o grupo concluiu que a incidência de COVID-19 não diferiu significativamente entre indivíduos que receberam HCQ ou placebo. Assim, a HCQ não foi capaz de prevenir doença nas pessoas com alto risco ocupacional ou contato com caso confirmado.

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:

“Advertência: Os preprints são relatórios preliminares de trabalhos 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 publicado nessas plataformas deve servir de referência para recomendar ou contraindicar um fármaco ou intervenção médica. 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. Assim, com frequência artigos publicados em repositórios de preprint não conseguem passar pelos filtros 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 China,⁷⁸ em pesquisa randomizada 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.⁷⁹ 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.⁸⁰, em estudo observacional, avaliaram retrospectivamente 197 pacientes tratados com CQ e 176 incluídos como controles históricos, 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.⁸¹ 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.⁸² 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 a associação HCQ/azitromicina. Este estudo foi retirado do repositório de preprints a pedido dos autores por conta das controvérsias.

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 a associação HCQ/azitromicina. Outros 224 pacientes recusaram o tratamento e foram inapropriadamente alocados no grupo controle. A recusa da intervenção experimental deve ser considerada um critério de exclusão do estudo, não de alocação. 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 encerramento. 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). 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.⁸³ sugeriram, em estudo observacional com 166 pacientes, que o tratamento com HCQ aumentou a sobrevida 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 de pacientes mais velhos 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.

Conclusão

Com o conjunto de dados apresentados até o presente momento na literatura científica e em repositórios de preprints, é possível 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 planejamento 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 perniciosos 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 exista uma solução para o risco de infecção para aqueles que, motivados pelo negacionismo oficial, sentem-se atraídos a desprezar regras de quarentena e 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 devidamente e suficientemente informados da validade da ação;

c) a dificuldade do planejamento de estudos randomizados duplo-cegos com grupos controlados por 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 pró ("de direita") e contra ("de esquerda") o seu uso indiscriminado antes que estudos cientificamente robustos pudessem afirmar ou condenar seu uso como recurso terapêutico.

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 por saberem que não é possível aguardar estudos clínicos formais para salvar pessoas. À medida que sua experiência aumenta, há uma natural curva de aprendizado, tendo como consequência a melhora da capacidade de antever e tratar complicações, havendo, então, diminuição da letalidade. Isso, por sua vez, leva muitos profissionais a atribuir a uma ação específica 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 usada 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 o óbito.

Há estudos que compararam 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.

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, ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados, 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 prospectivo, randomizado, controlado, com adequado poder estatístico e publicado em revista científica com revisão por pares indicou benefício. Pelo contrário, vários indicaram potenciais malefícios. Assim, hoje, em vista de claras certezas, não é mais ético fazer uso rotineiro da medicação, mesmo em estudos clínicos. Um editorial do *The American Journal of Medicine*⁸⁴, fundamentado nos ensaios clínicos randomizados e controlados, resume a ausência de benefício da HCQ tanto na profilaxia quanto no tratamento de COVID-19 em qualquer estágio da doença. Todas as sociedades profissionais, nacionais e internacionais, são unânimes em não recomendar o uso de CQ/HCQ para o tratamento de COVID-19.

Esses dados, em seu conjunto, demonstram 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 dos com COVID-19. Esses avanços ocorreram 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.^{85,86}

Assim, cabe, portanto, salientar que:

- Não há qualquer evidência científica que justifique o uso de CQ/HCQ, em qualquer dose ou estágio da COVID-19, quer no nível individual, quer no de políticas públicas;
- Há estudos que demonstram que o uso de CQ/HCQ para o tratamento de Covid-19 pode estar associado com maior frequência de eventos adversos graves e com maior letalidade;

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”.

- 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 nacionais e 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 extraídas dos estudos internacionais, prospectivos e randomizados já concluídos, 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, por definição de menor valor científico, é uma falsa solução, que pode acarretar elevados riscos, incluindo morte, aos pacientes, por efeitos colaterais conhecidos e previsíveis. Toda a discussão em favor de algum benefício presumido de CQ ou HCQ no tratamento de COVID-19 é fruto de raciocínios mecanísticos que não se comprovaram em experimentos com modelos animais ou em pesquisas científicas que utilizaram o padrão ouro para a comprovação de eficácia de drogas. Os únicos estudos que apontaram algum benefício são observacionais e medem desfechos de pouca relevância clínica (carga viral). Por outro lado, os estudos clínicos randomizados e controlados que mediram desfechos clínicos relevantes (mortalidade e tempo de internação, por exemplo) não encontraram qualquer

benefício na intervenção e ainda indicaram a possibilidade de mais eventos adversos importantes.

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 submetê-la ao risco de um tratamento sem garantias de segurança e eficácia.

Participaram da elaboração desta Nota (por ordem alfabética)

Alison Felipe Alencar Chaves⁹
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 Columbia University (EUA)

⁸ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz

⁹ Centro de toxinas, resposta imune e sinalização celular, Instituto Butantan

Rio de Janeiro, 15 de setembro de 2021

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2603–2615 (2020).
2. Voysey, M. *et al.* Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* **397**, 99–111 (2021).
3. Zhang, Y. *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* **21**, 181–192 (2021).
4. Group, T. R. C. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2021436 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2021436.
5. Abani, O. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **397**, 1637–1645 (2021).
6. 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.* **323**, 264–268 (2004).
7. Wang, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271 (2020).
8. Liu, J. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* **6**, 16 (2020).
9. Yao, X. *et al.* 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.* **71**, 732–739 (2020).
10. Maisonnasse, P. *et al.* Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature* **585**, 584–587 (2020).
 11. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271–280.e8 (2020).
 12. Porotto, M. *et al.* Simulating Henipavirus Multicycle Replication in a Screening Assay Leads to Identification of a Promising Candidate for Therapy. *J. Virol.* **83**, 5148–5155 (2009).
 13. Shibata, M. *et al.* Mechanism of Uncoating of Influenza B Virus in MDCK Cells: Action of Chloroquine. *J. Gen. Virol.* **64**, 1149–1156 (1983).
 14. Miller, D. K. & Lenard, J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **78**, 3605–3609 (1981).
 15. Mizui, T. *et al.* Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J. Gastroenterol.* **45**, 195–203 (2010).
 16. Bishop, N. E. Examination of Potential Inhibitors of Hepatitis A Virus Uncoating. *Intervirology* **41**, 261–271 (1998).
 17. Superti, F. *et al.* The effect of lipophilic amines on the growth of hepatitis A virus in Frp/3 cells. *Arch. Virol.* **96**, 289–296 (1987).
 18. Romanelli, F., Smith, K. & Hoven, A. Chloroquine and Hydroxychloroquine as Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Activity. *Curr. Pharm. Des.* **10**, 2643–2648 (2004).
 19. Savarino, A., Gennero, L., Sperber, K. & Boelaert, J. R. The anti-HIV-1 activity of chloroquine. *J. Clin. Virol.* **20**, 131–135 (2001).
 20. TSAI, W.-P., NARA, P. L., KUNG, H.-F. & OROSZLAN, S. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Infectivity by Chloroquine. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **6**, 481–489 (1990).
 21. Boelaert, J. R., Piette, J. & Sperber, K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J. Clin. Virol.* **20**, 137–140 (2001).
 22. Kronenberger, P., Vrijssen, R. & Boeyé, A. Chloroquine induces empty capsid formation during poliovirus eclipse. *J. Virol.* **65**, 7008–7011 (1991).
 23. Tsiang, H. & Superti, F. Ammonium chloride and chloroquine inhibit rabies virus infection in neuroblastoma cells. *Arch. Virol.* **81**, 377–382 (1984).
 24. Koyama, A. H. & Uchida, T. Inhibition of multiplication of herpes simplex virus type 1 by ammonium chloride and chloroquine. *Virology* **138**, 332–335 (1984).
 25. Savarino, A. *et al.* Anti-HIV Effects of Chloroquine. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **35**, 223–232 (2004).
 26. Vincent, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol. J.* **2**, 69 (2005).
 27. Glushakova, S. E. & Lukashevich, I. S. Early events in arenavirus replication are sensitive to lysosomotropic compounds. *Arch. Virol.* **104**, 157–161 (1989).
 28. Delvecchio, R. *et al.* Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses* **8**, 322 (2016).
 29. Farias, K. J. S., Machado, P. R. L., de Almeida Junior, R. F., de Aquino, A. A. & da Fonseca, B. A. L. Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells. *Microbiol. Immunol.* **58**, 318–326 (2014).

30. Randolph, V. B., Winkler, G. & Stollar, V. Acidotropic amines inhibit proteolytic processing of flavivirus prM protein. *Virology* **174**, 450–458 (1990).
31. Khan, M., Santhosh, S. R., 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.* **82**, 817–824 (2010).
32. Ooi, E. E., Chew, J. S. W., Loh, J. P. & Chua, R. C. S. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Viol. J.* **3**, 39 (2006).
33. Dowall, S. D. *et al.* 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.* **96**, 3484–3492 (2015).
34. Tummino, T. A. *et al.* Drug-induced phospholipidosis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2. *Science (80-.)*. **373**, (2021).
35. Paton, N. I. *et al.* Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* **11**, 677–683 (2011).
36. Tricou, V. *et al.* A Randomized Controlled Trial of Chloroquine for the Treatment of Dengue in Vietnamese Adults. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**, e785 (2010).
37. Falzarano, D. *et al.* Lack of Protection Against Ebola Virus from Chloroquine in Mice and Hamsters. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 1065–1067 (2015).
38. Pallister, J. *et al.* Chloroquine Administration Does Not Prevent Nipah Virus Infection and Disease in Ferrets. *J. Virol.* **83**, 11979–11982 (2009).
39. Vigerust, D. J. & McCullers, J. A. Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo. *Influenza Other Respi. Viruses* **1**, 189–192 (2007).
40. Maheshwari, R. K., Srikantan, V. & Bhartiya, D. Chloroquine enhances replication of Semliki Forest virus and encephalomyocarditis virus in mice. *J. Virol.* **65**, 992–995 (1991).
41. Roques, P. *et al.* Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses* **10**, 268 (2018).
42. Lamballerie, X. De *et al.* On Chikungunya Acute Infection and Chloroquine Treatment. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **8**, 837–840 (2008).
43. Chauhan, A. & Tikoo, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. *HIV Med.* **16**, 585–590 (2015).
44. Paton, N. & 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.* **6**, 13–20 (2005).
45. Lori, F. *et al.* Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. *AIDS* **19**, 1173–1181 (2005).
46. Sperber, K. *et al.* Hydroxychloroquine treatment of patients with human immunodeficiency virus type 1. *Clin. Ther.* **17**, 622–636 (1995).
47. Paxton, W. A. *et al.* Chloroquine Administration in Breastfeeding Mothers Associates with Increased HIV-1 Plasma Viral Loads. *medRxiv* 2020.04.29.20085308 (2020) doi:10.1101/2020.04.29.20085308.
48. Almeida, P. R. L. de *et al.* 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.* **46**, 132–137 (2009).
49. Helal, G. K., Gad, M. A., Abd-Allah, M. F. & Eid, M. S. Hydroxychloroquine augments early virological response to pegylated interferon plus ribavirin in genotype-4 chronic hepatitis C

- patients. *J. Med. Virol.* **88**, 2170–2178 (2016).
50. Peymani, P. *et al.* 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.* **94**, 613–619 (2016).
 51. Gao, J., Tian, Z. & Yang, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* **14**, 72–73 (2020).
 52. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, 105949 (2020).
 53. Hulme, O. J. *et al.* A Bayesian reanalysis of the effects of hydroxychloroquine and azithromycin on viral carriage in patients with COVID-19. *PLoS One* **16**, e0245048 (2021).
 54. 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 Mal. Infect.* **50**, 384 (2020).
 55. Jun, C. *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J. Zhejiang Univ. (Medical Sci.)* **49**, 215–219 (2020).
 56. Chorin, E. *et al.* The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat. Med.* **2020** 266 **26**, 808–809 (2020).
 57. 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. *JAMA Netw. Open* **3**, e208857 (2020).
 58. Karasic, T. B. *et al.* Effect of Gemcitabine and nab-Paclitaxel With or Without Hydroxychloroquine on Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *JAMA Oncol.* **5**, 993 (2019).
 59. Rangwala, R. *et al.* Phase I trial of hydroxychloroquine with dose-intense temozolomide in patients with advanced solid tumors and melanoma. *Autophagy* **10**, 1369–1379 (2014).
 60. Nti, A. A. *et al.* FREQUENT SUBCLINICAL MACULAR CHANGES IN COMBINED BRAF/MEK INHIBITION WITH HIGH-DOSE HYDROXYCHLOROQUINE AS TREATMENT FOR ADVANCED METASTATIC BRAF MUTANT MELANOMA. *Retina* **39**, 502–513 (2019).
 61. Geleris, J. *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2411–2418 (2020).
 62. Rosenberg, E. S. *et al.* Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* **323**, 2493 (2020).
 63. Mahévas, M. *et al.* Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* **369**, m1844 (2020).
 64. Horby, P. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.07.15.20151852 (2020) doi:10.1101/2020.07.15.20151852.
 65. Abaleke, E. *et al.* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* **397**, 605–612 (2021).
 66. Mallat, J. *et al.* Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease. *Medicine (Baltimore)*. **99**, e23720 (2020).
 67. Tang, W. *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* **369**, m1849 (2020).
 68. Gautret, P. *et al.* 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.* **34**, 101663 (2020).
69. Million, M. *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med. Infect. Dis.* **35**, 101738 (2020).
 70. Skipper, C. P. *et al.* Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Ann. Intern. Med.* M20-4207 (2020) doi:10.7326/M20-4207.
 71. Consortium, W. S. T. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* **384**, 497–511 (2021).
 72. Gendelman, O., Amital, H., Bragazzi, N. L., 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.* **19**, 102566 (2020).
 73. Mathian, A. *et al.* 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.* **79**, 837–839 (2020).
 74. Vastarella, M. *et al.* Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatologic and rheumatologic patients already under treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, e77–e79 (2020).
 75. Monti, S. *et al.* Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 667–668 (2020).
 76. Konig, M. F. *et al.* Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, 1386–1388 (2020).
 77. Boulware, D. R. *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **383**, 517–525 (2020).
 78. Chen, Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758 (2020) doi:10.1101/2020.03.22.20040758.
 79. Carlucci, P. M. *et al.* Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J. Med. Microbiol.* **69**, 1228–1234 (2020).
 80. Huang, M. *et al.* Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl. Sci. Rev.* **7**, 1428–1436 (2020).
 81. Yu, B. *et al.* Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.04.27.20073379 (2020) doi:10.1101/2020.04.27.20073379.
 82. Davido, B. *et al.* Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv* 2020.05.05.20088757 (2020) doi:10.1101/2020.05.05.20088757.
 83. Novales, F. J. M. de *et al.* Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. (2020) doi:10.20944/PREPRINTS202005.0057.V1.
 84. Hennekens, C. H. *et al.* Updates on hydroxychloroquine in prevention and treatment of COVID-19. *Am. J. Med.* **0**, (2021).
 85. Chaves, A. F. A. & Nogueira, F. Potential treatments for COVID-19 are not parachutes – avoiding a pandemic of medical reversals. *J. Evidence-Based Healthc.* **2**, 48–50 (2020).
 86. Lopes, L. R., Campos, J. H. & Chaves, A. F. A. From SARS to COVID-19: lessons we should have learned (but we did not). *J. Evidence-Based Healthc.* **3**, 3837 (2021).

↓. 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.