



Cloroquina para o tratamento da covid-19 no Brasil: Entre a ciência e a necessidade emergencial

Chloroquine for treatment of covid-19 in Brazil: between science and emergency need

Jackeline C. Maciel^{1,2*}, Manuella C. Feitosa¹, Tércia M. A. C. Barreto¹

¹Curso de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PROCISA), Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, RR, Brasil.

RESUMO

Introdução: Considerando o cenário pandêmico, causado pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), pesquisadores de todo o mundo passaram a realizar estudos de reposicionamento de fármacos, que seria o meio mais rápido para encontrar um tratamento eficaz. Entre os medicamentos avaliados, estão a cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ), a partir disso, o objetivo deste estudo foi discutir o uso da CQ/HCQ no tratamento de pacientes com Covid-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica, desenvolvida com base em artigos publicados em periódicos e documentos de órgãos oficiais do governo brasileiro. **Desenvolvimento:** O uso das medicações deve acontecer de forma racional considerando os seus efeitos, muito embora haja uma previsão para o uso em indicação não prevista em bula, devendo esta considerar a comprovação de eficácia ou em situações onde os potenciais benefícios superem os riscos. No caso da utilização da CQ/HCQ para o tratamento da covid-19 os estudos tem apontado riscos superiores aos benefícios, como por exemplo a predisposição a arritmias devido ao prolongamento do intervalo QTc, especialmente quando em uso concomitante de azitromicina, além do risco de desenvolvimento de retinopatia, cardiomiopatia e neuromiopatia. E ainda assim o uso das referidas medicações tem sido defendido pelas autoridades brasileiras, fundamentando em justificativas empíricas. **Conclusão:** A CQ/HCQ são medicamentos de eficácia e segurança comprovadas para outras doenças e não para a Covid-19. Dessa forma, qualquer uso não registrado pode ser considerado não seguro, representando riscos para a população.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Covid-19, tratamento, cloroquina, hidroxicloroquina.

ABSTRACT

Introduction: Considering the pandemic scenario, caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), researchers from all over the world started to carry out studies of drug repositioning, which would be the fastest way to find an effective treatment. Among the evaluated drugs, are chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ), based on this, the objective of this study was to discuss the use of CQ/HCQ in the treatment of patients with Covid-19. **Methods:** This is a bibliographic review, developed on the basis of articles published in journals and documents of official organs of the Brazilian government. **Development:** The use of medications must occur in a rational manner considering their effects, although there is a provision for use in indication not provided for in the package insert, and consider proof of effectiveness or in situations where the potential benefits outweigh the risks. In the case of the use of CQ/HCQ for the treatment of covid-19, studies have pointed out risks greater than the benefits, such as the predisposition to arrhythmias due to the prolongation of the QTc interval, especially when concomitant use of azithromycin, in addition to the risk of development of retinopathy, cardiomyopathy and neuromyopathy. And yet the use of these medications has been advocated by the Brazilian authorities, based on empirical justifications. **Conclusion:** CQ/HCQ are proven efficacy and safety drugs for other diseases and not for Covid-19. Thus, any unregistered use can be considered unsafe, representing risks to the population.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, treatment, chloroquine, hydroxychloroquine.

*Autor correspondente (corresponding author): Jackeline da Costa Maciel
Curso de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Roraima
Av. Capitão Ene Garcez, 2413, Aeroporto, Boa Vista, Roraima, Brasil.
CEP 69310-000
E-mail: jackeline.maciel@ufr.br
Recebido (received): 09/10/2020 / Aceito (accepted): 06/11/2020

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, conhecido por SARS-CoV-2¹, é o sétimo coronavírus (CoV) a ser identificado como causador de infecção em humanos, resultando na doença denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como coronavirus disease ²(Covid-19). Segundo a OMS³, até o dia 26 de maio, já foram notificados 5.307.298 casos da doença e 342.070 mortes em 216 países, áreas ou territórios em todo o mundo.

Em meio à pandemia do novo coronavírus, pesquisadores de todo o mundo passaram a realizar estudos de reposicionamento de fármacos, entre os medicamentos avaliados, estão a cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ). A CQ é um fármaco antigo, usado há décadas, que apresenta segurança e eficácia, bem estabelecidos, na profilaxia e tratamento da malária, assim como o seu análogo, a HCQ. Esses fármacos também são indicados no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e contra certos tipos de câncer altamente agressivos e metastáticos⁴. Embora algumas publicações recentes tenham divulgado possíveis efeitos benéficos da CQ e da HCQ no tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus⁵, o contrário também foi observado⁶.

Nenhum estudo anterior à pandemia do novo coronavírus mostrou que a CQ é eficaz para o tratamento de infecções agudas por vírus em humanos, sendo necessária cautela na interpretação de resultados preliminares publicados⁷. Mesmo em épocas de emergência internacional, os pressupostos da saúde baseada em evidências precisam ser mantidos para que não haja necessidade de tratar as complicações da Covid-19, bem como do uso irracional desses medicamentos⁸.

Em 22 de maio, o Ministério da Saúde (MS) publicou a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS orientando o uso de CQ/HCQ em pacientes com sintomas leves da Covid-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)⁹. Anteriormente, a orientação do MS era o uso de CQ/HCQ apenas em pacientes graves com Covid-19¹⁰.

Se, por um lado, precisava-se (e ainda é necessário) encontrar uma forma de tratamento para diminuir o tempo de internação e reduzir o número óbitos por Covid-19, por outro, na época da publicação da supracitada portaria e até o momento, ainda não foi possível comprovar a eficácia e garantir a segurança do uso desses fármacos no tratamento dessa doença. Portanto, é preciso avaliar as consequências da prescrição de CQ/HCQ nesse contexto, devido à possibilidade desse uso trazer mais malefícios do que benefícios.

Deste modo, o presente estudo teve como objetivo discutir o uso da CQ/HCQ no tratamento de pacientes com Covid-19, tendo a ciência e as evidências científicas comprovadas como principal fundamentação.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a utilização dos fármacos CQ/HCQ para o tratamento de Covid-19, mais especificamente sobre a implementação dessa terapêutica no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro, desenvolvida com base em artigos publicados em periódicos e em documentos publicados em sites de órgãos oficiais brasileiros e internacionais, como o Ministério da Saúde e a OMS. Para a seleção de artigos científicos, foram incluídos aqueles relacionados ao tema em questão e que

apresentavam os seguintes critérios: ter sido escrito em português ou inglês; ter sido publicado até 15 de outubro de 2020; estar disponíveis na íntegra na base de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Direito à saúde, acesso às tecnologias em saúde e evidências científicas

Em 10 de dezembro de 1948, a Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU), através da Resolução 217 A (III), proclamou a Declaração Universal dos Direitos Humanos (DUDH), um marco na história dos direitos humanos. No que diz respeito à saúde, o Artigo XXV da DUDH diz que ‘todo ser humano tem direito a um padrão de vida capaz de assegurar-lhe, e a sua família, saúde e bem-estar’¹¹. Direitos os quais devem ser garantidos a todos os indivíduos. Não se pode ter saúde na ausência de outras necessidades básicas para subsistência e existência do indivíduo.

No Brasil, o direito à saúde foi uma conquista alcançada durante a criação do SUS, por meio da Constituição Federal de 1988. Segundo o Artigo 196 da Constituição, ‘a saúde é um direito de todos e dever do Estado’, o qual deve ser garantido através de políticas sociais e econômicas, que visem à redução dos riscos de doenças e de outros agravos. Também dispõe que o acesso à essas políticas deve ser universal e igualitário¹². Ainda dentro do contexto brasileiro, a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que regula as ações e serviços de saúde em todo o território nacional, dispõe em seu Artigo 2º que ‘a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício’¹³.

Com base no exposto, pode-se afirmar que o acesso a medicamentos, que configura uma das principais tecnologias em saúde, constitui um dos elementos essenciais à completude do direito à saúde, garantido por lei, e, como tal, deve ser assegurado pelo Poder Público, seja no aspecto regulador, seja no prestacional¹⁴. Vale ressaltar que o acesso aos medicamentos deve acontecer de forma racional. Esse processo é definido como uso racional de medicamentos (URM) e consiste na ‘atitude que permite ao paciente receber medicação apropriada para sua situação clínica, nas doses adequadas às suas necessidades individuais, pelo tempo necessário e ao menor custo possível’¹⁵.

O uso racional de medicamentos é uma das principais medidas de segurança do paciente discutidas no Brasil. Nessa discussão, tem destaque as ações voltadas para prevenir e minimizar os erros associados ao uso de medicamentos. Apesar disso, são recorrentes as prescrições medicamentosas para tratar efeitos indesejados de outros fármacos, aumentando o risco de ocorrência de novos eventos adversos ligados à farmacoterapia, causando prejuízos aos pacientes, serviços e sistema de saúde^{16,17}.

Diferentes fatores podem estar relacionados à ocorrência desses eventos indesejados, os quais podem ser prevenidos ou não, tais como: reação adversa a medicamentos (RAM), erros de prescrição, dispensação ou administração e, interações medicamentosas. A RAM é um evento não prevenível, pois expressa o risco inerente à utilização de um medicamento, já os erros e incidentes associados à assistência à saúde são considerados eventos evitáveis¹⁸.

Dessa forma, é importante levar em consideração os efeitos dos medicamentos, uma vez que constituem

fatores a serem considerados para prescrição racional, necessitando monitoramento e avaliação para obtenção do sucesso da terapia medicamentosa¹⁷. Refletindo sobre isto, compreende-se que o profissional de saúde conheça o medicamento e suas propriedades farmacológicas, antes de prescrevê-lo, bem como o que esperar do seu uso, sejam os efeitos terapêuticos ou adversos, no caso do paciente ou responsável.

Alguns medicamentos de eficácia não comprovada para determinada doença e sem indicação na bula, costumam ser prescritos por falta de opção terapêutica. Essa prática é conhecida por uso off label. Por vez, a qualidade da terapia medicamentosa não está necessariamente relacionada ao status de licenciamento do medicamento; porém, existem vários fatores, sejam clínicos (como indicações e posologias não usuais), éticos (desconsiderar outras opções terapêuticas disponíveis) e de segurança (utilizar via de administração diferente da preconizada, administrar em faixas etárias para as quais não foi testado, indicação terapêutica diferente da aprovada), os quais devem ser considerados no momento da prescrição¹⁹⁻²¹.

No entanto, prescrever o medicamento off label, com a justificativa de que é o melhor tratamento disponível, contrasta com a indicação de realização de ensaios clínicos, os quais têm como objetivo desenvolver novas terapias ou esclarecer o melhor uso dos tratamentos existentes para futuros pacientes²². Os ensaios clínicos são realizados com humanos e visam estabelecer os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo essencial para a disponibilização de novas alternativas terapêuticas no mercado. O estudo é dividido em fases I, II, III e VI, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa²³.

Os estudos realizados pós-comercialização (de fase IV ou farmacovigilância) avaliam a efetividade, segurança, riscos e benefício a longo prazo, além de possibilitar a identificação de efeitos adversos raros²⁴. Esses estudos podem ampliar ou restringir as indicações inicialmente aprovadas, entretanto, o profissional legalmente habilitado pode decidir utilizá-lo para uma indicação não prevista em bula, seja baseado em estudos em andamento ou em situações onde acredite poder beneficiar o paciente²⁵. Esse tipo de prescrição não é proibida por lei, sendo de total responsabilidade de quem prescreve e pode, em algumas situações, ser caracterizada como uso correto ainda não aprovado²⁶. Porém, mesmo em uma situação de pandemia, não se pode deixar de exigir a comprovação de evidências científicas sobre a segurança de utilização de um medicamento.

Apesar desse tipo de prescrição não ser ilegal, defende-se que só deve ser utilizada quando fizer parte de uma pesquisa formal ou houver o consentimento esclarecido do paciente, quando existir comprovação de eficácia ou em situações onde os potenciais benefícios superem os riscos²⁷. Para Nobre²⁸, compreender o papel das indicações de uso no processo regulatório permite entender os aspectos de legalidade pertinentes às prescrições médicas de medicamentos e produtos para a saúde na prática clínica.

Sendo assim, o medicamento prescrito para tratar uma doença que não foi aprovada pelo órgão regulatório do país é um medicamento utilizado sem comprovação; porém, segundo os autores citados anteriormente, não é considerado ilegal. Apesar disso, cabe uma reflexão sobre a legitimidade de seu uso. Embora, em condições extremas, pareça ser

urgente explorar todas as possibilidades disponíveis, a história do uso de medicamentos já provou que tragédias podem ocorrer, mesmo quando os estudos realizados e as comprovações obtidas indicam a aprovação.

3.2 Evidências científicas sobre o uso de CQ/HCQ para a Covid-19

Os primeiros ensaios clínicos divulgados sobre a eficácia da CQ/HCQ no tratamento de Covid-19 foram realizados na China e na França. Em março de 2020, resultados preliminares de um ensaio clínico realizado na França com pacientes hospitalizados apontaram que 20 pacientes que receberam HCQ (200 mg, três vezes ao dia, durante 10 dias) apresentaram uma redução significativa da carga viral de SARS-CoV-2 no sexto dia de tratamento, recomendando o tratamento com HCQ e azitromicina (AZ) para curar a infecção e limitar a transmissão do SARS-CoV-2²⁹.

Em estudo semelhante ao supracitado, realizado na China com pacientes classificados com quadros leves de Covid-19, no qual 31 sujeitos receberam HCQ (200 mg, duas vezes ao dia, por 5 dias) de forma randomizada e duplo-cega, o tempo de recuperação clínica foi reduzido e houve uma proporção maior de pacientes com pneumonia melhorada no grupo de tratamento com HCQ em comparação com o grupo controle³⁰.

No entanto, o primeiro estudo possui graves limitações que comprometem a confiabilidade do efeito positivo do tratamento com HCQ relatado, tais como: a perda/exclusão de quatro pacientes que evoluíram com gravidade das análises no grupo de tratamento com HCQ; e o fato de pacientes dos grupos comparados estarem em diferentes unidades de saúde, sob diferentes padrões de cuidados. Além disso, os próprios autores reconheceram limitações relacionadas à forma de atribuição do tratamento (não randomizada), ao acompanhamento limitado de resultados a longo prazo e ao tamanho pequeno da amostra. Já os autores do estudo chinês ressaltaram a necessidade de ensaios randomizados em larga escala para melhor a avaliação da eficácia da CQ contra a Covid-19 e definir o melhor plano de tratamento, uma vez que essa pesquisa também teve como limitação o tamanho amostral reduzido.

Uma revisão sistemática com meta-análise, publicada em abril de 2020, incluiu 7 estudos (n = 1.358), dos quais dois relataram possível benefício da HCQ na normalização da temperatura corporal, um estudo relatou menos dias de tosse e um menor número de casos mostrando progressão radiológica da doença pulmonar entre pacientes que fizeram uso de HCQ. No entanto, não foram encontradas diferenças na cura virológica, morte ou agravamento clínico da doença. Assim, os autores concluíram que, embora a HCQ pareça eficaz, mais dados são necessários para uma conclusão definitiva de seus efeitos benéficos³¹.

Na mesma data, uma análise retrospectiva de dados de 368 pacientes hospitalizados com Covid-19 nos Estados Unidos, categorizados em grupos tratados com HCQ (n = 97), tratados com HCQ e AZ (n = 113) ou não exposto à HCQ (n = 158), não encontrou evidências de que o uso de HCQ (com ou sem AZ) reduzisse o risco de ventilação mecânica. Esta pesquisa constatou, ainda, um aumento da mortalidade geral em pacientes tratados apenas com HCQ, ressaltando, mais uma vez, a importância de aguardar resultados de estudos prospectivos, randomizados e controlados antes da ampla adoção desses medicamentos para o tratamento da

Covid-19³².

No Brasil, um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, realizado no Amazonas com 41 pacientes recebendo alta dosagem de CQ (600 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) e 40 recebendo baixa dosagem de CQ (450 mg por 5 dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia), identificou tendência à letalidade maior nos pacientes com alta dose (o que levou a interrupção prematura do recrutamento de pacientes nesse braço), sugerindo que essa dosagem não deve ser recomendada pela potencial toxicidade. Já no grupo que recebeu baixa dosagem não houve evidência de depuração viral substancial até o dia 4, mesmo com o uso concomitante de AZ, e nenhum benefício aparente de CQ foi observado em relação à letalidade. Os autores sugeriram que ensaios clínicos randomizados avaliassem o papel da CQ como medicamento profilático e sua eficácia contra a progressão do Covid-19 quando administrado a pacientes com doença leve ou moderada⁶.

Por fim, apresentamos os resultados preliminares do Solidarity Therapeutics Trial, um ensaio clínico multicêntrico, conduzido em 405 hospitais em 30 países, coordenado pela OMS, que estuda a eficácia de alguns fármacos no tratamento da Covid-19, no qual 954 pacientes foram randomizados para receber HCQ e 4.088 nenhum medicamento alvo do estudo (tratamento habitual). Essa pesquisa constatou que a HCQ teve pouco ou nenhum efeito na mortalidade geral, início da ventilação e duração da internação em pacientes hospitalizados. Com isso, em julho os pesquisadores interromperam o braço do tratamento com HCQ para pacientes hospitalizados e ressaltaram a necessidade de estudos com pacientes não hospitalizados ou como profilaxia pré ou pós-exposição³³.

3.3 Conhecendo a CQ/HCQ e seus riscos potenciais

Conforme discutido no tópico anterior, a eficácia da CQ e HCQ no tratamento de pacientes com Covid-19, assim como a descrição de eventos adversos, apresentam resultados variáveis entre alguns dos estudos realizados^{6,29-33}, mas a maioria apresenta resultados insatisfatórios quanto a eficácia e evidenciam a necessidade de padronização dos delineamentos clínicos que vem sendo propostos. A partir deste ponto, será iniciada uma discussão fundamentada nas propriedades farmacológicas da CQ/HCQ, tendo como base suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicidade no organismo humano.

Vários mecanismos de ação tentam explicar os efeitos terapêuticos e/ou adversos da CQ/HCQ, sendo a maioria deles baseada em estudos *in vitro*. A relação entre esses mecanismos e a eficácia e segurança clínica observadas *in vivo* ainda não foi totalmente delineada. Os fármacos antimaláricos, como a CQ/HCQ, têm efeitos moleculares diretos na atividade lisossômica, na autofagia e nas vias de sinalização celulares; além de efeitos em células do sistema imunológico, como células B e T. Neste último caso, o mecanismo de ação, provavelmente, depende do contexto, ou seja, das condições inflamatórias e/ou tecidos ou órgãos afetados³⁴.

As propriedades antivirais da CQ descritas *in vitro*, às vezes, são confirmadas durante o tratamento de pacientes infectados com determinado vírus, mas nem sempre têm sido reproduzidas em ensaios clínicos, dependendo, assim, da doença, dose de CQ usada, duração do tratamento e equipe clínica responsável pela avaliação³⁵. A CQ é eficaz

na prevenção da disseminação do SARS-CoV em cultura de célula. Esse efeito antiviral inibitório, nas células suscetíveis tratadas antes ou após a infecção, sugere um possível uso profilático e terapêutico do fármaco³⁶. Por se tratar de um coronavírus, esse conhecimento também motivou a realização dos ensaios clínicos com CQ/HCQ no tratamento da Covid-19. Compreender os mecanismos de infecção do SARS-CoV-2 e os modos de ação da CQ/HCQ permitem avaliar possíveis esquemas terapêuticos. Porém, como se trata de uma doença nova, os efeitos desses fármacos podem ser imprevisíveis no organismo.

No Brasil, a CQ é comercializada na forma de comprimido revestido, no qual cada comprimido de difosfato de cloroquina de 250 mg possui em sua composição 150 mg de CQ base³⁷. Já a HCQ é comercializada na forma de comprimido revestido de sulfato de hidroxicloroquina de 400 mg, que equivale a 309,6 mg de HCQ base³⁸. Esses fármacos são classificados como 4-aminoquinolinas, ambos possuem estruturas químicas semelhantes, sendo que a HCQ difere da CQ pela presença de um grupo hidroxil, o que garante a HCQ maior solubilidade em meio aquoso (plasma e trato gastrointestinal)³⁵. Esses fármacos são bem absorvidos após administrados pelas vias oral, subcutânea ou intramuscular, ligam-se moderadamente às proteínas plasmáticas (60%), sofrem biotransformação hepática pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) e são eliminados principalmente pelos rins³⁹⁻⁴⁰.

Outra característica importante desses fármacos é a sua distribuição nos tecidos (particularmente fígado, baço e pulmões), os quais podem permanecer nesses locais por períodos longos de 5 a 9 anos. A sua distribuição é menor no tecido adiposo, ósseo e sistema nervoso central, porém, é elevada nos tecidos ricos em melanina, tais como a pele e retina, os quais funcionam como reservatórios^{39,41-42}. Dessa forma, para pacientes que necessitem realizar terapias longas, é recomendado utilizar a HCQ, que apresenta toxicidade mais baixa, em uma dose que não deve ultrapassar 4 mg/kg/dia, com atenção especial aos pacientes idosos e com doença renal⁴³.

No que diz respeito à via de administração, a CQ é mais segura quando administrada pela via oral devido às taxas de absorção e distribuição serem próximas, sendo a concentração plasmática máxima atingida de 3 a 5 h após administração por esta via. A meia-vida da CQ aumenta à medida que declinam seus níveis plasmáticos. A diminuição desses níveis resulta da ligação da CQ aos componentes do sangue e tecidos, como mencionado anteriormente. Além disso, doses diárias elevadas (>250 mg) de CQ/HCQ, que levam a uma dose acumulada total de 1 g da substância-base por quilograma, podem causar, por exemplo, retinopatia, ototoxicidade, cardiopatias e síndrome de Stevens-Johnson^{39,44}. Embora a CQ seja considerada segura em doses apropriadas, sua margem de segurança é estreita, ou seja, as doses terapêutica e tóxica são muito próximas, o que requer cautela em seu uso. Para se ter uma ideia disso, uma única dose de 30 mg/kg pode ser fatal^{37,39}.

Como mencionado no parágrafo anterior, em doses apropriadas, CQ/HCQ apresentam poucos efeitos adversos. No entanto, esses efeitos adversos podem ocorrer em algumas situações. A toxicidade aguda desses fármacos é frequentemente observada com o uso de doses mais altas ou em tratamentos prolongados, sendo as complicações mais sérias: retinopatia, cardiomiopatia, neuromiopia

e miopatia. A retinopatia está associada a terapias prolongadas (anos) com CQ/HCQ. No coração, os efeitos de maior toxicidade são os distúrbios de condução e congestão cardíaca. A intoxicação aguda pode causar o colapso cardiovascular fatal e/ou parada respiratória. A neuromiopia pode acontecer com pacientes em terapias prolongadas ou em pessoas idosas. Casos mais graves de miopatia já foram observados com o uso de HCQ^{4,39,45}.

Também já foi observado que a CQ e HCQ podem predispor pacientes a arritmias devido ao prolongamento do intervalo QTc e esse efeito pode ser aumentado pelo uso concomitante de AZ. O prolongamento do intervalo QTc aumenta o risco de taquiarritmias do tipo torsades de pointes (Tdp), um tipo raro de taquicardia ventricular (TV) polimórfica, que, quando presente, reflete potencial risco de morte, pois pode evoluir para fibrilação ventricular. Além desse grave efeito adverso, outros pouco comuns podem ocorrer, são eles: hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos, reações idiossincráticas de hipersensibilidade e interações medicamentosas. Deve-se considerar a variabilidade genética como um fator importante para o desenvolvimento desses efeitos⁴⁵.

3.4 Uso da CQ/HCQ no SUS

Com base no que foi exposto e no cenário da pandemia no Brasil, será discutido o uso de CQ/HCQ em pacientes com Covid-19 no país, confrontando documentos divulgados pelos órgãos oficiais de saúde com as evidências científicas disponíveis até o momento, sem esquecermos do papel da política nacional nas tomadas de decisões.

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, o primeiro protocolo do MS, atualizado em 7 de maio, trazia recomendações sobre o uso de CQ/HCQ, a critério médico, apenas em pacientes graves com Covid-19. Conforme esse protocolo, o MS considerou a CQ como opção de tratamento na Covid-19 devido a alguns fatores, entre eles: o baixo custo do medicamento, a facilidade de acesso e de administração e a capacidade de produção pelos laboratórios públicos brasileiros em larga escala¹⁰.

Em 20 de maio, foi publicado um novo protocolo do MS⁹, que surge em meio à divulgação de resultados insatisfatórios e até mesmo perigosos obtidos a partir de ensaios clínicos com CQ/HCQ no tratamento de pacientes com Covid-19. Um desses exemplos corresponde a um trabalho realizado no estado do Amazonas⁶, o qual identificou maior tendência à letalidade nos pacientes com alta dose de CQ (600 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias). O novo protocolo é mais abrangente, tendo orientações de uso da CQ/HCQ em pacientes com sintomas leves, não hospitalizados.

Conforme o Relatório Semanal 19 da Comissão Nacional de Pesquisa em Saúde (CONEP), até o dia 25 de maio o órgão havia emitido parecer de aprovação ética para 347 protocolos de pesquisas científicas relacionadas ao coronavírus. Entre estes estudos, 64 eram ensaios clínicos, dos quais 16 correspondiam a ensaios clínicos com CQ/HCQ. Analisando esses protocolos, observou-se que dois estudos já haviam sido parcial ou totalmente interrompidos na época: um dos estudos, que avaliava a eficácia e segurança da administração oral de HCQ em associação à AZ foi temporariamente suspenso; outro estudo, que avaliava a eficácia e segurança da CQ no tratamento de pacientes hospitalizados com Covid-19, suspendeu os testes com maior dose da CQ46. Esse boletim já deixava em evidência

os problemas em relação ao uso de CQ/HCQ no tratamento de pacientes com Covid-19 no país.

Mesmo assim, a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, sob o título de 'orientações do MS para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19⁹', foi publicada apresentando algumas considerações para justificar a proposta do novo protocolo de uso da CQ/HCQ. Dentre elas, destacamos as considerações^{2, 4, 6, 7, 9 e 13}.

A consideração 2, fala sobre a inexistência de evidências científicas robustas para indicar uma terapia farmacológica específica para Covid-19⁹. Então, por que orientar o uso especificamente da CQ/HCQ se não há evidências científicas suficientes? O que de fato fundamenta essa justificativa? Entre possíveis respostas, estariam: (i) a capacidade de produção da CQ/HCQ pelo mercado interno, (ii) resultados aparentemente positivos de ensaios clínicos preliminares com CQ/HCQ, (iii) o conhecimento dos mecanismos de ação da CQ/HCQ em outras doenças ou ainda (iv) a crença de que se algumas pessoas com Covid-19 tratadas com CQ/HCQ se recuperaram, outras também podem, embora isso não possa ser comprovado.

A consideração 4 faz referência ao uso de protocolos próprios com CQ/HCQ por alguns estados, municípios e hospitais da rede privada⁹. Nesta situação, questiona-se se o governo federal, representado pelo MS, deve adotar recomendações tomando como base outros protocolos que, também, não adotaram evidências científicas para nortear suas recomendações, replicando um erro para toda a população do país atendida no SUS. Será que vale a pena arriscar o uso de CQ/HCQ, que possui capacidade de provocar eventos adversos graves, em uma população tão grande?

A consideração 6 é sobre a existência de estudos sobre o uso da CQ/HCQ no tratamento da Covid-19⁹. Quais os resultados desses estudos? Para os estudos que apresentaram resultados promissores, com base na avaliação do MS, a maioria comprovou a eficácia e segurança do uso da CQ/HCQ? Além disso, em que países foram realizadas, em quais condições foram os ensaios clínicos, quais as doses e esquemas de tratamento da CQ/HCQ, quais os defeitos obtidos em relação a grupos de pacientes que não utilizaram o medicamento? Ou seja, a existência de estudos, sem avaliação da qualidade metodológica e aplicabilidade, não implica na garantia da eficácia e segurança do medicamento avaliado.

A consideração 7 trata da larga experiência de uso da CQ/HCQ no tratamento de outras doenças (infecciosas e crônicas) no SUS e, também, de que não existe outro tratamento eficaz disponível para a Covid-19⁹. A primeira parte é, de certa forma, contraditória, pois é exatamente esta larga experiência que tem feito vários médicos e pesquisadores afirmarem que não é seguro utilizar a CQ/HCQ⁴⁷ para tratar pacientes com Covid-19, já que seus possíveis benefícios são questionáveis. É importante ressaltar que a CQ/HCQ foi avaliada, para as finalidades adotadas antes da atual pandemia, em estudos clínicos e só aprovada para comercialização após anos de investigação. Entretanto, a eficácia observada em determinadas doenças (com etiologias distintas da Covid-19) pode não se confirmar para a Covid-19. A justificativa do MS de que não existe outro tratamento eficaz, não justifica o uso de um tratamento que também não tem comprovação de sua

eficácia e segurança.

A consideração 9 refere-se a uma orientação complexa, ou seja, ela orienta que fármacos sejam utilizados no tratamento da Covid-19 logo no início dos sintomas⁹. Porém, a maioria dos ensaios clínicos em andamento avalia a eficácia e segurança da CQ/HCQ em pacientes com Covid-19 hospitalizados²⁹⁻³³. Dessa forma, o MS não possui evidência científica para considerar o uso em pacientes com sintomas leves.

A consideração 13, justifica que o CFM considera a prescrição da CQ/HCQ pelos médicos, em condições excepcionais, mediante consentimento do paciente, para o tratamento da Covid-19⁹. Essa consideração nos leva a concluir que o MS passa a orientar o uso da CQ/HCQ no tratamento da Covid-19, precocemente, porque o CFM considerou o uso também, mesmo sem evidências científicas robustas. Sobre isso, é relevante apresentar o entendimento da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), que publicou, em 20 de maio, o informe sobre o novo coronavírus nº 1347. De acordo com esse documento, a SBI recomenda que ‘o uso de CQ/HCQ com a finalidade de tratamento da Covid-19 seja feito prioritariamente em pesquisa clínica’ e destaca que ‘os estudos clínicos atuais com CQ/HCQ, associado ou não à AZ, permitem concluir que tais medicamentos, até o presente momento, não mostraram eficácia no tratamento farmacológico de Covid-19 e não devem ser recomendados de rotina’⁴⁷.

Essas informações corroboram com os resultados do estudo publicado por Mehra, Desai, Ruschitzka e colaboradores³³, em 22 de maio, na revista *The Lancet*, no qual não foi possível confirmar um benefício da CQ/HCQ, associada ou não a um macrolídeo, em pacientes hospitalizados com Covid-19, mesmo com a prescrição precoce desses fármacos (dentro de 48 horas após o diagnóstico).

Por fim, conclui-se, em relação às considerações acima, que o MS passa a orientar um novo protocolo de tratamento na Covid-19 fundamentando em justificativas que não foram comprovadas cientificamente ou estão baseadas no empirismo de uma crença controversa de que se funcionou em alguns casos (eficácia da CQ/HCQ em outras doenças), funcionará em todos os outros.

Em relação às mudanças ocorridas no uso de CQ/HCQ recomendadas pelo MS, quando comparadas com a Nota Informativa nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS10, a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS9 orienta o tratamento conforme a classificação dos sinais e sintomas, classificados em leves, moderados e graves. Vale ressaltar que as orientações são para pacientes adultos. Os pacientes com Covid-19 com sintomas leves, como coriza, febre, tosse, cefaleia, etc., apresentados do 1º ao 14º dia do início dos sintomas, podem ter a prescrição de difosfato de CQ/sulfato de HCQ associado com AZ, variando as doses e posologias em função do dia do sintoma e início do tratamento. Os pacientes com sintomas moderados, como tosse persistente e febre persistente diária, por exemplo, apresentam recomendação para uso do mesmo esquema terapêutico para os pacientes com sintomas leves, porém orienta outras particularidades, tais como afastar causas de gravidade, avaliar presença de infecção bacteriana e considerar imunoglobulina humana, anticoagulação, corticoterapia.

No caso dos pacientes com sintomas graves, como

síndrome respiratória aguda grave - síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório persistente no tórax, ou pressão persistente no tórax, ou saturação de oxigênio (O₂) menor que 95% em ar ambiente, ou coloração azulada de lábios ou rosto - deve ser internado, afastadas outras causas de gravidade, avaliada presença de infecção bacteriana, considerar imunoglobulina humana, anticoagulação e pulsoterapia com corticoide. O tratamento farmacológico consiste no uso de sulfato de HCQ associado a AZ, variando a dose e posologia do sulfato de HCQ a depender do dia de início do tratamento⁹.

Ao comparar o novo protocolo ao anterior, para os pacientes graves, observa-se que as doses e posologias para o uso do sulfato de HCQ são as mesmas, a diferença é a associação com AZ, que antes não era recomendada. Embora alguns resultados de estudos clínicos mostrem evidências contrárias, não sendo recomendada o uso dessa associação^{33,45}. Outras diferenças: o novo protocolo não recomenda mais o uso de CQ em pacientes com sintomas graves, traz 21 notas explicativas, em especial sobre os riscos, além de apresentar como anexo o Termo de Ciência e Consentimento (TCC), que deve ser assinado pelo paciente ou responsável e, também, pelo médico responsável⁹.

O MS chega a admitir na nota que não existem ensaios clínicos que comprovem o benefício inequívoco da CQ e HCQ para o tratamento da COVID-19 e deixa a critério do médico a prescrição, ressaltando a necessidade de registrar a vontade declarada do paciente em um TCC. Dessa forma ao redigir o documento para “orientar o uso da CQ/HCQ no âmbito do SUS”, o MS acaba se eximindo de sua responsabilidade e atribuindo a responsabilidade do uso ao profissional e, ainda mais, ao paciente, que precisa assinar um documento aceitando correr os riscos decorrentes do tratamento com CQ/HCQ por “livre iniciativa”. Ou seja, mesmo sem evidências científicas comprovadas, o MS recomenda o uso desses medicamentos como uma solução, mas se isenta de qualquer consequência ou desfecho desfavorável.

Mesmo em condições extremas, como o cenário de uma pandemia, a ética precisa permear e servir como decisivo determinante da correta tomada de decisão terapêutica, incluindo a prescrição de medicamentos²⁷. Além disso, segundo a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), que está vinculada ao MS19, para minimizar os riscos do uso off label e obter os benefícios pretendidos para a sociedade, espera-se que a utilização de quaisquer tecnologias em saúde, incluindo os medicamentos, seja pautada nos preceitos da saúde baseada em evidências. Com base no exposto, não se justifica o uso da CQ/HCQ no tratamento da Covid-19, conforme orienta a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, devido à ausência de evidências sobre efetividade e segurança.

4. CONCLUSÃO

Evidências científicas robustas, produzidas a partir de ensaios clínicos multicêntricos e conduzidos com rigor metodológico, ainda são necessárias para que seja possível concluir se CQ/HCQ são opções terapêuticas eficazes e seguras para tratamento da Covid-19. O discurso do uso off label não deve ser validado como justificativa para a prescrição indiscriminada desses medicamentos, sem o monitoramento adequado de todos os pacientes. Ressalta-se a importância da divulgação de informações de

qualidade sobre essa temática, não só no meio científico, uma vez que o uso indiscriminado da CQ/HCQ carrega uma extensa carga de responsabilidade social. A difusão do uso clínico para a Covid-19 ocorreu sem que a população fosse adequadamente orientada dos riscos/benefícios. Esse cenário é preocupante uma vez que o uso irracional desses fármacos pode provocar mais danos que a própria doença.

Por fim, consideramos que os resultados obtidos neste estudo não esgotam o tema, uma vez que o mesmo possui muitas outras vertentes que necessitam de análises, dando abertura a pesquisas futuras que instiguem os efeitos causados pelo uso indiscriminado da CQ/HCQ em médio e longo prazo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot, RJ, Drosten, C, Gulyaeva, AA, Haagmans, BL, Lauber, C, Leontovich, AM, Neuman, BW, Penzar, D, Perlman, S, Poon, LLM, Samborskiy, D, Sidorov, IA, Sola, I, Ziebuhr, J. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020 Mar; 5:536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update – 10 November 2020 [internet]. 2020 Nov [acesso em 2020 nov 11]. Disponível em: <file:///C:/Users/manue/Desktop/Artigo%20Cloroquina/20201110-weekly-epi-update-13.pdf>.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation [internet]. 2020 maio [acesso em 2020 maio 26]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015 Feb; 70(6):1608-1621. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv018>
- Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020 Feb; 55(3):105923. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105923>
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre, MAA, Melo, GC, Brito, M, Mourão, MPG, Brito-Sousa, JD, Baía-da-Siva, D, Guerra, MVF, Hajjar, LA, Pinto, RC, Balieiro, AAS, Pacheco, AGF, Santos, JDO, Naveca, FG, Xavier, MS, Siqueira, AM, Schwarzbald, A, Croda, J, Nogueira, ML, Romero, GAS, Bassat, Q, Fontes, CJ, Albuquerque, BC, Daniel-Ribeiro, CT, 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 Apr; 3(4):e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Touret F, Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antivir. Res.* 2020 May; 177:104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Lucchetta RC, Mastroianni PC. Uso racional de cloroquina e hidroxicloroquina em tempos de COVID-19. *Rev. Ciên. Farm. Básica Apl.* 2020 Abr; 40:e653. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/653/624>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Gabinete da Secretaria Executiva. Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19 Esplanada dos Ministérios. 20 Maio 2020. Disponível em: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&codigo_verificador=0014934763&codigo_crc=9DF7CA1E&hash_download=4d41794470cc484995b1b996c63ef3816fc01fe919dd8e383e1268562ebbfdb0ba288641fd358d848698ac1fba5c18516da7890acd1bceflb4
- Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota Informativa nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS de 31 de março de 2020. Esplanada dos Ministérios. 31 Mar 2020. Disponível em: <https://www.mpma.mp.br/arquivos/CAOPSAUDE/MS---0014223901---Nota-Informativa-n---6-2020-DAF-SCTIE-MS.pdf>
- Organização das Nações Unidas. Declaração Universal dos Direitos Humanos [internet]. 1948-2009 [acesso em 2020 maio 19]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/wp-content/uploads/2018/10/DUDH.pdf>
- Brasil. Constituição, 1988. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988. Disponível em: https://www.senado.leg.br/atividade_const/con1988/CON1988_05.10.1988/ind.asp
- Brasil. Lei nº. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União. 19 Set 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
- Sá MFF, Ferreira PHM. A prescrição off label de medicamentos: análise do entendimento do superior tribunal de justiça por ocasião do julgamento dos recursos especiais nº 1.721.705/SP e nº 1.729.566/SP. *RBD Civil*, 2019 Jul/Set; 21(3):147-161. Disponível em: <https://rbdcivil.ibdcivil.org.br/rbdc/article/view/469>
- Aizenstein M.L. Introdução ao uso racional de medicamentos. In: Fundamentos para o uso racional de medicamentos. Aizenstein ML. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016. 3.ed.
- Santi LQ. Prescrição: o que levar em conta? In: Uso racional de medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. Organização Panamericana de Saúde (OPAS) - Representação Brasil. Brasília: OPAS; 2016, 1(14):1-11. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=1542-prescricao-o-que-levar-em-conta-2&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&Itemid=965
- Capucho HC. Monitoramento e avaliação farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual? In: Uso racional de medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. Organização Panamericana de Saúde (OPAS) - Representação Brasil. Brasília: OPAS; 2016; 1(20):1-7. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=1548-monitoramento-e-avaliacao-farmacoterapeutica-o-medicamento-fez-efeito-qual-8&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&Itemid=965
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Projeto Sentinela reduz risco em hospitais. Boletim Informativo sobre segurança do paciente e qualidade assistencial em

- serviços de saúde. Brasília: GGES/ANVISA; 2011 Jan/Jul. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes-gerais/conselhos-e-comissoes/cosep-comite-de-seguranca-do-paciente/sugestoes-de-leitura/11394-seguranca-do-paciente-boletim-anvisa-2011/file>
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Uso off label: erro ou necessidade? Rev. Saúde. Pública. 2012 Abr; 46(2): 395-397. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000200026>
- Brasil. Ministério da Saúde. Anexo 3: Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos [Internet]. 2013 [acesso em 2020 mar 15]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/OSEGURANCA_DO_PACIENTE/PROTOCOLOSEGURANAMEDICAMENTOSA.pdf
- Gonçalves AG, Heineck I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. Rev. Paul. Pediatr. 2016 Jan/Mar; 34(1):11-17. <https://doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>
- Dresser R, Frader J. Off label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. J. Law. Med. Ethics. 2010 Apr; 37(3):476-486. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1748-720X.2009.00408.x>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Pesquisa clínica: Regularização de empresas - medicamentos [Internet]. [Brasília]: Anvisa; [data desconhecida][acesso em 2020 maio 20]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/pesquisa-clinica>
- Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (Brasil). Tratamentos potenciais para Covid-19: promoção do uso seguro durante a pandemia [Internet]. Boletim ISMP Brasil [Brasília]. 2020 Abr [acesso em 2020 maio 20]; 9(2):1-15. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2020/04/BOLETIM-ISMP-BRASIL_COVID-19_.pdf
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos (Brasil). Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos [Internet]. [Brasília]: Anvisa; [data desconhecida][acesso em 2020 maio 20]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?x=0&y=0&_3_keywords=off+label&_3_formDate=1441824476958&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=
- Paula CS, Rapkiewicz JC, Souza MN, *et al.* Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. Rev. Bras. de Farm. 2010 Jan; 91(1):3-8. Disponível em: https://www.rbfarma.org.br/files/rbfar91_1_03-8.pdf
- Wannmacher L. A ética do medicamento: múltiplos cenários. In: Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Organização Panamericana de Saúde (OPAS) - Representação Brasil. Brasília: OPAS. 2007 Ago; 4(8):1-6. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf
- Nobre PFS. Prescrição off label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. Ciênc. Saúde Coletiva. 2013 Mar; 18(3):847-854. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300030>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanendo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, Scola BL, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020 Mar; 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- 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. No prelo 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
- Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, Prajapat M, Shekhar N, Kumar S, Singh R, Singh A, Dhibar DP, Medhi B. Virological and clinical cure in Covid-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol. 2020 Apr; 1-10. <https://doi.org/10.1002/jmv.25898>
- World Health Organization. Solidarity trial consortium, Hongchao Pan, Richard Peto, Quarraisha Abdool Karim, Marissa Alejandria, Ana Maria Henao-Restrepo, César Hernández García, Marie-Paule Kieny, Reza Malekzadeh, Srinivas Murthy, Marie-Pierre Preziosi, Srinath Reddy, Mirta Roses Periago, Vasee Sathiyamoorthy, John-Arne Røttingen, Soumya Swaminathan, as the members of the Writing Committee, assume responsibility for the content and integrity of this article. MedRxiv. No prelo 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
- Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet [internet]. 2020 May [acesso em 2020 maio 22]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat. Rev. Rheumatol. 2020 Mar; 16(3):155-166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? Int. J. Antimicrob. Agents. 2020 May; 55(5):105938. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
- 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. Virol J. 2005 Aug; 2:69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
- Suárez-Mutis MC, Marrtínez-Espinosa FE, Osorio-de-Castro CGS. Nota Técnica: Orientações sobre o uso da cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 [internet]. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Oswaldo Cruz [data desconhecida] [acesso em 2020 maio 04]. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/orientacoes_sobre_a_cloroquina_nota_tecnica.pdf
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Bulário eletrônico [Internet]. [Brasília]: Anvisa; [data desconhecida][acesso em 2020 maio 22]. Disponível em: Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico/>
- Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK *et al.* Goodman & Gilman: Manual de farmacologia e terapêutica. 2. ed. Porto Alegre: AMGH; 2015.
- Plantone D, Koudriavtseva T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infections, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. Clin. Drug. Investig. 2018 Aug; 38(8):653-671. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>
- Miranda AF, Sousa S, Telles P, Gonçalves P, Silva JC, Campos N. Rastreamento da retinotoxicidade pela

- hidroxicloroquina. *Oftalm.* 2014 Abr/Jun; 38(2):81-88. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia/article/view/6271>
- Hasan SS, Kowb CS, Merchanta H. Is it worth the wait? Should chloroquine or hydroxychloroquine be allowed for immediate use in Covid-19? *BJPharm.* 2020 Mar; 5(1):745. <https://doi.org/10.5920/bjpharm.745>
- Gouveia EB, Morales SA, Gouveia GB, Lourenzi, VPN. Toxicidade ocular por derivados de 4-aminoquinolonas. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2007 Nov/Dec; 70(6):1046-1051. <https://doi.org/10.1590/S0004-27492007000600033>
- Badyall DK, Mahajan R. Chloroquine: Can it be a Novel Drug for Covid-19. *Int. J. App. Basic. Med. Res.* 2020 Apr-Jun; 10(2):128-130. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_141_20
- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 2020 Apr 27; 192(17):E450-E453. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200528>
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19). Relatório Semanal 19. CONEP/CNS/MS. 26 Maio 2020. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/Boletim-EticaemPesquisa-ED19.pdf>
- Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo coronavírus nº 13: Esclarecimentos científicos sobre orientações que propõem o uso universal da cloroquina ou hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. [Internet]. 2020 Maio [acesso em 2020 maio 22]. Disponível em: [47.https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/137/2020/05/d4826f984f26ea5dc55119e087716868e8e62dc3a4dc5f31349b2844aeaeafd6.pdf](https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/137/2020/05/d4826f984f26ea5dc55119e087716868e8e62dc3a4dc5f31349b2844aeaeafd6.pdf)