

Cloroquina e hidroxicloroquina associado ao zinco e/ou azitromicina na COVID-19

Carlos Henrique L Imperador¹, Claiver Renato Espreadico Junior¹, Maria Vitória do Nascimento Antonio¹, Chung Man Chin^{1,2}, Priscila Longhin Bosquesi^{1,2}

¹ CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP; ² Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, Araraquara, SP. [autor correspondente. PLB: priscila.bosquesi@unesp.br]

RESUMO

A COVID-19 é uma doença nova, descoberta em dezembro de 2019, provocada por um vírus, o SARS-CoV-2, causando mais de 400 mil mortes em 6 meses, no mundo inteiro. Até o momento, não há fármacos, tratamentos ou vacinas que amenizem a doença. Neste sentido, o reposicionamento de substâncias é amplamente utilizada como estratégia para encontrar uma substância ativa rapidamente. Neste contexto, a cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) demonstraram atividade antiviral no passado, sendo amplamente divulgada como potencial fármaco para o combater a COVID-19. Entretanto, há controvérsias nas pesquisas divulgadas. Assim, este trabalho visa apresentar uma revisão buscando mostrar os usos da CQ e HCQ, os mecanismos propostos como anti-COVID-19 isoladamente ou em associação com azitromicina ou zinco e as controvérsias nos estudos.

Palavras-chave: cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, zinco, mecanismo de ação, COVID-19, SARS-CoV-2, controvérsias

ABSTRACT

COVID-19 is a new disease, discovered in December 2019, caused by a virus, which has led to more than 400,000 deaths in 6 months, worldwide. Until now, there are no drugs, treatments or vaccines to alleviate the disease. In this sense, the drug repurposing is widely used as a strategy to find an active compound quickly. In this context, chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ) have demonstrated antiviral activity in the past, being widely publicized as a potential drug to combat COVID-19. However, there are controversies in the published research. Thus, this work aims to present a review of the uses of CQ and HCQ, the proposed mechanisms as anti-COVID-19 activity alone or in association with azithromycin or zinc and the controversies in the studies.

Key words: chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, zinc, COVID-19, SARS-CoV-2, mechanism of action, controversies

INTRODUÇÃO

O primeiro fármaco antimalárico natural, a quinina, derivada da casca da árvore de Cinchona, permitiu um avanço significativo na habitação de regiões tropicais, devido a suas características antimaláricas. Porém, os

primeiros fármacos sintéticos utilizados no tratamento das malárias originaram-se do grupo de Paul Ehrlich, que em 1891, tratava pacientes maláricos com azul de metileno, uma tinta sintética, que seletivamente é absorvida pelos parasitos, sendo o primeiro fármaco utilizado

no tratamento da malária em humanos. A partir de 1925 uma série de compostos antimaláricos análogos à quinina foram obtidas, com variáveis eficácias e níveis de toxicidade.¹

Em 1934, Hans Andersag, sintetizaram o fármaco que viria a ser conhecida como cloroquina (CQ), porém, naquele momento, batizando-a de resochin.² Contudo, a utilização do fármaco foi abandonada devido a sua alta toxicidade para uso humano. Durante a segunda guerra mundial, as forças armadas alemãs, durante sua invasão ao norte da África, utilizavam um composto denominado sontochin, uma forma análoga da cloroquina, a 3-metil-cloroquina e com a captura dessas forças alemãs, os americanos enviaram o composto para os Estados Unidos. Os estudos mostraram que a CQ era eficaz um dos antimaláricos mais efetivos, tendo sido aprovada para uso clínicos e profiláticos contra a malária em 1947. Análises estruturais levaram ao desenvolvimento da hidroxicloroquina HCQ, que apresentava uma toxicidade três vezes menor.³ A figura 1 mostra as estruturas químicas da quinina, CQ e HCQ.

Embora a CQ e seu composto derivado HCQ atualmente tenham sido abandonadas como tratamento profilático antimalárico em vários países, devido à resistência dos protozoários *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, o composto ainda é utilizado em lugares como a América do Sul. Além disso, a CQ mostrou atividade imunomodulatória, sendo eficaz no tratamento de processos inflamatórios autoimunes como a artrites reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico (LSE).¹

Desde epidemias passadas, como SARS (2002-2004) e MERS (2012), pesquisadores vem estudando o reposicionamento de fármacos para o tratamento destas doenças. Assim, a CQ e seu derivado hidroxilado, HCQ, demonstrou atividade *in vitro* para vários vírus, incluindo coronavírus.⁴

Duas equipes de pesquisa distintas, identificaram que a CQ apresenta atividade anti-SARS-CoV em nível celular. Os resultados demonstrados pela Universidade de Lovaina, na Bélgica,⁵ mostraram que o fosfato de CQ era capaz de inibir a replicação viral na linhagem célula Vero E6 induzida por SARS-CoV, em

concentração inibitória de 50% (IC50) de $8,8 \pm 1,2 \mu\text{M}$, semelhante a alcançada durante o tratamento da malária aguda (doses de 300 mg/semana, como profilático). Além disso, pesquisadores discutiram que as doses para a utilização no tratamento de artrite reumatoide, (3,6 mg/kg), estariam na janela de segurança para o efeito antiviral, sendo segura para o tratamento de infecções.⁶

Em outro estudo, realizado na Universidade de Chiba, no Japão, a CQ mostrou atividade inibitória de HCoV's do grupo alfa, como HCoV-229E na linhagem de célula do pulmão embrionário humano L132, inibindo a ativação da proteína cinase ativada por mitogênio p38 (MAPK).⁷

Baseando-se, principalmente nesses dois trabalhos, em meio a uma pandemia de COVID-19, sem conhecimento da patologia do SARS-CoV-2, vírus causador da doença, sem nenhum tratamento farmacológico disponível, e um número de resultados clínicos com baixo número de pacientes, sem controle e controversos, mas com necessidade de algum possível tratamento devido ao rápido progresso do vírus no âmbito mundial, o grupo de especialistas do Departamento Provincial de Ciência e Tecnologia de Guangdong e Grupo multicêntrico da Comissão Provincial da Saúde de Guangdong publicaram uma orientação sobre o tratamento de fosfato de cloroquina para a nova pneumonia por coronavírus (SARS-CoV-2), sugerindo o uso de 500 mg/2x ao dia, por 10 dias para pacientes diagnosticados com COVID-19, seguindo uma diretriz de advertências e contra indicações do uso da medicação.

Nesse mesmo período, Liu e colaboradores⁸ realizaram ensaios *in vitro* com CQ e HCQ e observaram que ambos os fármacos possuem, também, efeito anti-SARS-CoV-2, sendo a CQ mais ativa que a forma hidroxilada, reforçando ainda mais, perante à mídia, o uso da cloroquina.

Esses trabalhos, geraram vários outros estudos, com baixo número de pacientes, viés científico, de baixa qualidade, provocando, porém, um frenesi entre a população e políticos para o uso da CQ/HCQ (associado ou não), em todos os pacientes diagnosticados com COVID-19. No

Brasil, esse fármaco sumiu das prateleiras das farmácias, dificultando o acesso de seus usuários crônicos, e aumentando o risco de automedicação, com possível agravamento de condições cardiotoxícas em pacientes predispostos ou não. Assim, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) determinou que esse medicamento, tornasse-se de venda controlada para evitar estas situações.

As estruturas químicas da CQ e da HCQ são observadas na Figura 1. As moléculas se diferenciam devido a presença de um grupamento hidroxila terminal presente na HCQ. A introdução de uma hidroxila na molécula da cloroquina, promoveu uma menor toxicidade à hidroxicloroquina, bem como outras alterações conformacionais.⁹

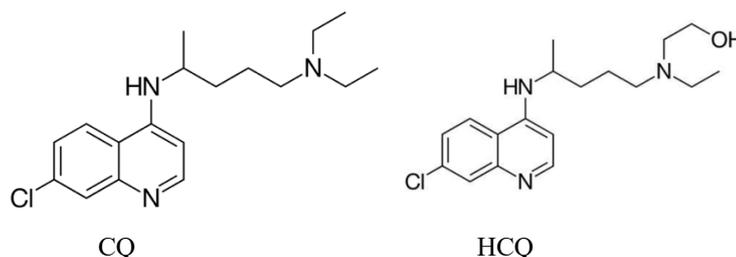


FIGURA 1. Estruturas químicas da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ)

MECANISMO DE AÇÃO DA CQ E HCQ

A CQ e a HCQ, são bases fracas, sendo conhecidas por afetar vesículas ácidas no interior celular, levando a disfunções enzimáticas por toda a célula, especialmente, na replicação celular.¹⁰ Geralmente, no meio extracelular as moléculas de CQ e HCQ apresentam-se nas suas formas protonadas, possuindo cargas positivas, que impossibilitam sua passagem através da membrana plasmática.

Contudo, uma porção das moléculas encontram-se nas formas não protonadas, e são capazes de adentrar no meio intracelular, onde ocorre a protonação dessas moléculas em uma constante inversamente proporcional ao pH celular, como demonstrada pela lei de Henderson-Hasselbach.¹⁰ Dessa forma, as moléculas de CQ e HCQ se concentram em organelas ácidas de baixo pH onde são carregadas positivamente.¹¹

Ao aumentar o pH de vesículas lisossomais e de vesículas da rede trans do aparelho de Golgi, o acúmulo dessas substâncias causam a disfunção de diversas enzimas, incluindo hidrolases ácidas, e inibe modificações proteicas pós-traducionais, diminuindo a capacidade de replicação de DNA celular e expressão gênica.^{12; 13.} A CQ e a HCQ

são capazes de dificultar a replicação de vírus pH-dependentes, por sua interação com a entrada de vírus mediada por endossomos, e pela sua inibição da replicação de vírus envelopados, uma vez que as modificações pós-traducionais realizadas nas glicoproteínas do envelope são inibidas na presença do fármaco, e essas modificações geralmente ocorrem no endoplasmático e na rede trans do aparelho de Golgi.¹⁰

Estudos mecanísticos também demonstram que a CQ reduz a expressão da proteína que se liga à fosfatidilinositol da membrana, chamada PICALM, proteína que promove a mediação da endocitose mediada por clatrina. Dessa forma, a CQ prejudica a internalização do vírus, conforme a figura 2 Além de suas funções de inibição viral, a CQ/HCQ apresentam propriedades anti-inflamatórias devido ao seu acúmulo em linfócitos e macrófagos, assim sendo possível sua aplicação clínica no tratamento de condições como a artrite reumatoide.¹⁴ Os fármacos reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, em específico o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), os mecanismos pelos quais essa redução ocorre ainda são obscuros, porém diversas hipóteses tem se propagado, entre elas, a inibição da

expressão de RNAm de TNF- α ; a quebra da homeostasia dos níveis de ferro; inibição na etapa pré-transcricional por mecanismos não

lisossomo trópicos; inibição na etapa pós-transcricional bloqueando a conversão de células pro-TNF- α a sua forma madura.¹⁵

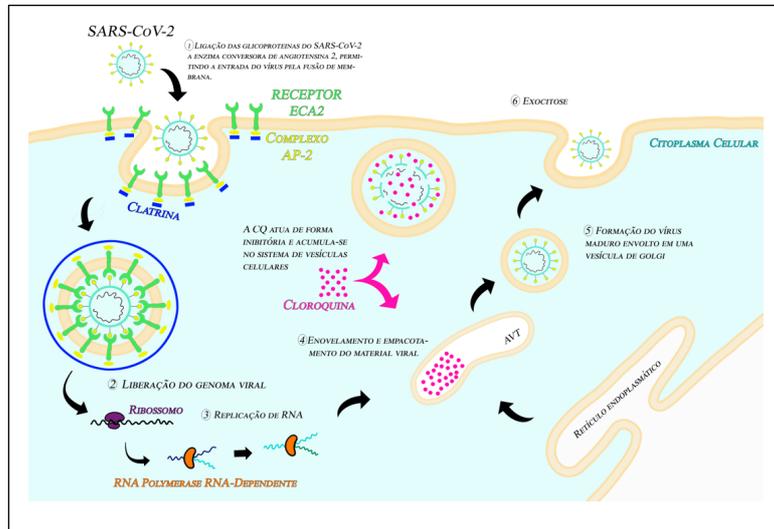


FIGURA 2. Mecanismos de ação anti-SARS-CoV-2 proposto para a cloroquina.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA EM ASSOCIAÇÃO COM Zn^{2+}

Os íons Zn^{2+} , estão envolvidos em uma miríade de processos celulares importantes, e já se mostrou crucial no processo de enovelamento e funcionamento de várias enzimas celulares e fatores transcricionais. Contudo, os níveis de intracelulares de Zn^{2+} livres se mantem baixos, visto que a molécula atua como mensageiro secundário celular e pode desencadear um processo apoptótico ou a redução da síntese de proteínas. Foram previamente descritos como potenciais inibidores de vários RNA vírus, devido a interferência da molécula com o processamento das poliproteínas virais e com a clivagem realizada pelas poliproteínas replicases, prejudicando a síntese de RNA viral, e inibindo outras fases da replicação viral.¹⁶

A CQ e a HCQ apresentam uma característica específica em sua interação com o Zn^{2+} , na qual, a presença dos fármacos, amplia o influxo do Zn^{2+} extracelular para o interior da célula (sendo ionofóricos) elevando a concentração da molécula, levando essa associação a ser

considerada como possível tratamento de doenças virais. Porém, a associação da CQ/HCQ com o Zn^{2+} , mostrou-se danosa, já que a interação com o Zn^{2+} , aumenta significativamente a citotoxicidade da CQ. Além disso, a combinação ampliou significativamente o processo apoptótico devido ao influxo exacerbado de Zn^{2+} para o interior celular.¹⁷

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA EM ASSOCIAÇÃO COM AZITROMICINA

Azitromicina (AZI) é um antibiótico macrolídeo de amplo espectro, derivado da eritromicina largamente utilizado no mundo para o combate de bactérias gram-negativas, embora também apresente atividade para algumas bactérias gram-positivas. Devido à sua capacidade de inibição da síntese proteica, esse antibiótico é especialmente efetivo a bactérias atípicas, como o *Mycoplasma pneumoniae*. Assim, graças a essa capacidade, o antibiótico tem sido utilizado no tratamento com pacientes de COVID-19 isoladamente ou em associação com a CQ/HCQ, de modo a evitar o

desenvolvimento de pneumonias secundárias a partir de bactérias oportunistas.¹⁸

Contudo, o uso da CQ/HCQ pode predispor o paciente a uma série de efeitos adversos, entre eles, uma grave arritmia com aumento do intervalo QT e graves problemas cardíacos, devido à cardiotoxicidade dos compostos. Como a AZI é um fármaco com potencial para aumentar o intervalo QT (Figura 3) com a associação CQ/HCQ + AZI, foi verificado o agravamento do quadro de cardiotoxicidade, aumentando a possibilidade de arritmias cardíacas irreversíveis, podendo ser fatal.¹⁹

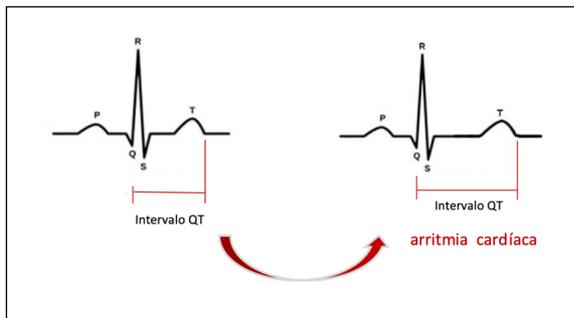


FIGURA 3. Prolongamento do intervalo QT

EFEITOS ADVERSOS DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

O uso da CQ e da HCQ está relacionado com uma série de efeitos adversos. Os mais comuns são pruridos, náusea, tontura, cefaleia, perda de apetite, diarreia e febre. Além disso, CQ/HCQ também podem predispor os pacientes a arritmias graves ao causar a supressão do nó sinoatrial gerando distúrbios de condução dos impulsos elétricos causando uma insuficiência cardíaca. Desencadeando um prolongamento do intervalo QT cardíaco aumentando os riscos de problemas cardíacos. Esse efeito é dependente da concentração utilizada do fármaco, com um aumento de 6 milissegundos (ms) depois de uma dose de 600 mg e 28 ms após uma dose de 1200 mg.^{19; 20.}

Há também o risco da presença de danos oftalmológicos, nos quais os pacientes podem sentir fotossensibilidade associada a secreção de CQ pelas glândulas lacrimais e sua absorção pela córnea, e embora sintomas possam desaparecer após a descontinuação do uso, há

dados que demonstram danos oculares permanentes devido ao acúmulo dos fármacos. Além disso, há também a possibilidade de retinopatia e degeneração das macular relacionada a doses diárias superiores a 250 mg, sendo esses efeitos irreversíveis.²⁰ CQ e HCQ são notórias por provocar um grande espectro de manifestações neuropsiquiátricas como agitação, insônia, confusão, manias, alucinações e até desejo de morte.¹⁹

CONTROVÉRSIAS

A utilização da CQ e da HCQ no tratamento da COVID-19 devido ao seu efeito de inibição da replicação viral tem sido muito discutida e gerou muitas controvérsias desde o início da pandemia de SARS-CoV-2. A pressão política para o uso destes compostos por vários governantes de vários países, incluindo o Brasil, gerou a aprovação para o seu uso, apesar dos estudos terem demonstrado resultados controversos e confusos quando a sua utilização, baseado em estudos clínicos frágeis, com viés, poucos pacientes e de baixa qualidade.

Além disso, Tarek e Savarino²¹ realizaram ensaios *in vitro* sobre a farmacocinética da CQ e da HCQ, analisando a possível redução de carga viral concomitante com o tratamento pelos fármacos, demonstraram que para uma efetiva ação anti-SARS-CoV, há a necessidade da utilização de altas doses de CQ excedendo a janela de segurança do fármaco, podendo chegar a concentrações até cinco vezes maiores que as recomendadas, a saber, 600 mg/2x ao dia. Isso, é ainda mais nítido na HCQ, já que há a necessidade de doses ainda maiores em sua utilização, devido a baixa taxa de absorção do fármaco. Estes dados corroboram com a pesquisa clínica realizada em Manaus, no estado do Amazonas, em que o estudo foi interrompido devido a alta toxicidade.²²

Em maio de 2020, foi publicado na revista *JAMA* um estudo observacional com cerca de 1400 pacientes em hospital de Nova York, epicentro da doença naquele momento, não demonstrando nenhum benefício a intervenção com HQ. Entretanto, este trabalho, foi questionado, por apresentar dados apenas observacionais e em apenas um centro, porém, sugerindo direcionamento. Em seguida, a

revista *The Lancet* publicou um artigo envolvendo 96 mil pacientes demonstrando aumento de mortalidade e arritmias ventriculares com HQ. Tendo em vista ser um periódico de extremo calibre e reconhecimento, a OMS finalizou a Pesquisa Clínica Solidariedade, que envolvia o estudo destes fármacos. Dias após, devido a possíveis erros na execução dos projetos, 3 dos 4 autores pediram a retratação do artigo, tornando-o inválido. A OMS prossegue, então, com a Pesquisa.

Foi publicado, em 18 de maio de 2020 as Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19, um Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, que não recomenda a utilização da CQ e HCQ na rotina para o tratamento da COVID-19, por falta de sustentação científica para os benefícios.²³ A comunidade científica tem se posicionado contrária à utilização, enquanto novos dados não sejam publicados de ensaios clínicos bem conduzidos.

Dessa forma, demonstram-se as dificuldades que a situação atual tem apresentado, e principalmente, expõem a inconclusividade dos trabalhos realizados com esses fármacos. Outra grande questão controversa, foram os dados apresentados por Hernandez e colaboradores²⁴, nos quais demonstram que pacientes que já realizavam uso de CQ para o tratamento da malária, não apresentavam menor taxa de contaminação por SARS-CoV-2, evidenciando a ausência do fator profilático dos fármacos.

CONCLUSÕES

Analisando a quantidade de trabalhos realizados sobre o tema nos últimos meses, observa-se uma nítida queda na qualidade das pesquisas científicas, com trabalhos apresentando baixo número de pacientes, resultados confusos, viés científico e execuções duvidosas, concluímos que os resultados apresentados até o momento, se mostram duvidosos e insuficientes para corroborar o uso da CQ e da HCQ como tratamento de primeira

escolha para casos de COVID-19, devido a sua curta janela de segurança e alta toxicidade.

REFERÊNCIAS

1. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1608–21.
2. Krafts K, Hempelmann E, Skórska-Stania A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol Res.* julho de 2012;111(1):1–6.
3. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Antimalarials: unapproved uses or indications. *Clinics in Dermatology.* 1º de janeiro de 2000;18(1):17–35.
4. Principi N, Esposito S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 17 de abril de 2020.
5. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 8 de outubro de 2004;323(1):264–8.
6. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 22 de agosto de 2005;2:69.
7. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res.* fevereiro de 2008;77(2):150–2.
8. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov [Internet].* 18 de março de 2020 [citado 27 de junho de 2020];6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078228/>
9. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1º de maio de 2020;55(5):105960.
10. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* novembro de 2003;3(11):722–7.
11. Cytoplasmic vacuolation of mouse peritoneal macrophages and the uptake into lysosomes of weakly basic substances. *J Cell Biol.* 1º de setembro de 1981;90(3):656–64.
12. Byrd TF, Horwitz MA. Chloroquine inhibits the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. A potential new mechanism for the therapeutic effect of chloroquine against intracellular pathogens. *J Clin Invest.* julho de 1991;88(1):351–7.
13. Legssyer R, Josse C, Piette J, Ward RJ, Crichton RR. Changes in function of iron-loaded alveolar macrophages

- after in vivo administration of desferrioxamine and/or chloroquine. *J Inorg Biochem.* 1º de fevereiro de 2003;94(1-2):36–42.
14. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *The Lancet.* 29 de março de 2003;361(9363):1111–8.
 15. Jeong JY, Jue DM. Chloroquine inhibits processing of tumor necrosis factor in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *J Immunol.* 15 de maio de 1997;158(10):4901–7.
 16. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 4 de novembro de 2010;6(11):e1001176.
 17. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding W-Q. Chloroquine Is a Zinc Ionophore. *PLOS ONE.* 1º de outubro de 2014;9(10):e109180.
 18. Sandman Z, Iqbal OA. Azithromycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557766/>
 19. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ.* 27 de abril de 2020;192(17):E450–3.
 20. Suárez-Mutis MC, Martínez-Espinosa FE, Osorio-de-Castro CGS. Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19. :7.
 21. Savarino A, Tarek M. Pharmacokinetic bases of the hydroxychloroquine response in COVID-19: implications for therapy and prevention [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 abr [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.20076471>
 22. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe
 23. Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine | JAMA Network Open | JAMA Network [Internet]. [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
 24. Diretrizes Para o Tratamento Farmacológico da COVID-19 [Internet]. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2020 [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/diretrizes-tratamento-farmacologico-covid/>
 25. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 27 de maio de 2020 [citado 27 de junho de 2020]; Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>