

Cloroquina e Hidroxicloroquina: Seus Efeitos no Tratamento da COVID-19

Chloroquine and Hydroxychloroquine: its Effects in COVID-19 Treatment

Arthur Fiorotto de Mattos

Escola de Medicina Anhembi Morumbi, SP, Brasil.
E-mail: arthurfiorotto@gmail.com

Resumo

O Mundo enfrenta, atualmente, uma Pandemia causada por um novo vírus de RNA envelopado, pertencente à família *Coronaviridae*. A cloroquina e a hidroxicloroquina, que são amplamente utilizadas para tratar malária e doenças reumáticas, foram relacionadas com a COVID-19, supondo-se que esses fármacos, em função de sua atividade anti-inflamatória e anti-viral, pudessem ter alguma efetividade contra o vírus causador da COVID-19, chamado de SARS-CoV 2. Objetiva-se encontrar um consenso sobre a real eficácia da cloroquina e da hidroxicloroquina no combate à COVID-19, ajudando a dar um fim nessa polêmica. Este artigo foi elaborado a partir de uma revisão da literatura utilizando as bases de dados da revista Nature, The Lancet, New England Journal of Medicine (NEJM), e as bases de dados Scielo e PubMed. As palavras-chave utilizadas foram “chloroquine”, “hydroxychloroquine” e “COVID-19”. Foram encontrados, somando-se todas as bases de dados, 461 artigos. Os títulos dos 461 artigos foram lidos e, entre esses, 103 se encaixavam no tema proposto. Os resumos dos 103 artigos foram analisados, selecionando 26 que abordavam diretamente o tema e que foram utilizados para elaborar o presente artigo. O uso da cloroquina e da hidroxicloroquina não foi relacionado com qualquer tipo de melhora nos casos de COVID-19. Portanto, não existem motivos para recomendar o uso desses medicamentos fora de estudos clínicos no contexto da Pandemia causada pelo SARS-CoV 2.

Palavras-chave: Cloroquina. Hidroxicloroquina. COVID-19. Eficácia.

Abstract

The world is currently facing a pandemic caused by a new enveloped RNA virus belonging to the Coronaviridae family. Chloroquine and hydroxychloroquine, which are widely used to treat malaria and rheumatic diseases, have been associated with COVID-19, supposing that these drugs, due to their anti-inflammatory and anti-viral activity, may have some effectiveness against the virus that causes COVID-19, called SARS-CoV 2. The objective is to find a consensus on the real efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine against COVID-19 and put an end in this controversy. This article was prepared based on a literature review that used as a database the journals Nature, The Lancet, New England Journal of Medicine (NEJM), Scielo and PubMed. The keywords used were “chloroquine”, “hydroxychloroquine” and “COVID-19”. 461 articles were found, adding all the selected databases. The title of the 461 articles was read and, among them, 103 fit the proposed theme. The summary of the 103 articles was analyzed and 26 articles, that directly addresses the topic, were used to write this article. The use of chloroquine and hydroxychloroquine was not related to a better outcome of COVID-19 cases. Therefore, there is no reason to recommend the use of these drugs out of clinical trials in the SARS-CoV 2 pandemic context.

Keywords: Chloroquine. Hydroxychloroquine. COVID-19. Efficacy.

1 Introdução

Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia de causa desconhecida surgiram em Wuhan, na China (WANG *et al.*, 2020). Foi descoberto, posteriormente, que o agente causador desses casos de pneumonia foi um novo vírus, chamado de Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda grave 2 (SARS-CoV 2), que faz parte da família dos maiores vírus de RNA identificada até agora, a família *Coronaviridae* (XIA *et al.*, 2020). A família *Coronaviridae* é composta por diferentes tipos de coronavírus, como, por exemplo, os já conhecidos MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*) e SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*), sendo que uma pequena parte dos vírus pertencentes a essa família, sete até o momento, possuem

a capacidade de infectar e causar doenças em seres humanos (ANDERSEN *et al.*, 2020).

A família *Coronaviridae* é dividida em duas subfamílias: a subfamília Letovirinae e a subfamília Orthocoronavirinae (LEFKOWITZ *et al.*, 2018). A subfamília Orthocoronavirinae é dividida em quatro gêneros: alfa, beta, delta, e gamma coronavírus (LEFKOWITZ *et al.*, 2018). O SARS-CoV 2 foi o último vírus descoberto dessa família, sendo também identificado como um vírus de RNA envelopado e classificado na subfamília Orthocoronavirinae e no gênero beta coronavírus, junto com o SARS-CoV e o MERS-CoV (XIA *et al.*, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV 2 é a causa da doença que foi chamada pela OMS (Organização Mundial da Saúde) de

COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*), sendo responsável por causar desde sintomas mais leves, como tosse, febre, cefaleia e diarreia, até sintomas mais graves, como intensa dispnéia. Além disso, hipogeusia (diminuição do paladar) e anosmia (perda de olfato) também foram relatadas por diversos pacientes e fazem parte dos sintomas que podem ser apresentados (XYDAKIS *et al.*, 2020).

Uma abordagem eficiente para a descoberta de drogas que possuam alguma eficácia contra a COVID-19 é testar drogas antivirais já existentes e aprovadas para uso, como, por exemplo, a cloroquina e a hidroxicloroquina. (WANG *et al.*, 2020). Atualmente, porém, surgiu uma grande polêmica envolvendo o uso desses medicamentos, pois, apesar das escassas evidências sobre sua real eficácia, a cloroquina e a hidroxicloroquina foram bastante utilizadas no contexto da COVID-19 (IBÁNEZ *et al.*, 2020)

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo discutir os dados clínicos recentes disponíveis sobre o tema, com o intuito de contribuir para um melhor entendimento da possível eficácia e dos riscos da utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina no contexto da COVID-19.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Este artigo foi elaborado a partir de uma revisão da literatura utilizando as bases de dados da revista Nature, The Lancet e New England Journal of Medicine (NEJM), além das bases de dados Scielo e PubMed. As palavras-chave utilizadas para pesquisa foram “cloroquina”, “hidroxicloroquina” e “COVID-19”, além de seus correspondentes na Língua Inglesa “chloroquine”, “hydroxychloroquine” e “COVID-19”. Foram encontrados, somando-se todas as bases de dados, 461 artigos. O título dos 461 artigos foram lidos, sendo constatado que alguns desses se repetiam nas diferentes bases de dados e outros não se encaixavam no tema proposto. Dessa forma, entre o título dos 461 artigos, 103 se encaixavam no tema proposto e não se repetiam. Os resumos desses 103 artigos foram lidos, sendo selecionados 42, que abordavam diretamente o tema e que foram lidos em sua totalidade (tabela 1). Apesar de 42 artigos terem sido aceitos e selecionados, alguns desses, apesar de serem artigos diferentes, eram repetitivos e abordavam o mesmo tema de forma muito semelhante. Com isso, entre os 42 artigos, 26 que abordavam os temas de formas diferentes foram utilizados na elaboração do presente artigo.

Quadro 1 - Resultados da busca nas diferentes bases de dados e seleção dos artigos pertinentes ao tema

Base de dados	Títulos lidos		Resumos lidos		Artigos Lidos Completamente	
	Totais	Aceitos	Totais	Aceitos	Total	Aceitos
Nature	49	8	8	4	4	4
The Lancet	35	8	8	2	5	5
NEJM	8	4	4	4	4	4
PubMed	364	82	82	28	28	28
Scielo	5	1	1	1	1	1
Total	461	103	103	42	42	42

Fonte: Dados da pesquisa.

2.2 4-aminoquinolinas

As 4-aminoquinolinas são uma família de compostos derivados de uma substância chamada de quinina (GOLDSMITH *et al.*, 2011). A quinina é extraída naturalmente da casca de uma árvore chamada de cinchona, muito encontrada em algumas regiões da América do Sul (GOLDSMITH *et al.*, 2011). A cinchona contém mais de 20 compostos alcalóides com estruturas bem parecidas, sendo a quinina e a quinidina os mais importantes (GOODMAN; GILMAN, 2012). O nome cinchona foi atribuído ao fato de que, em 1638, uma mulher, chamada Anna del Chinchon, que era esposa do vice-rei do Peru, foi curada da malária através do uso da casca dessa árvore (GOLDSMITH *et al.*, 2011). A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) são derivados da quinina, sendo os principais componentes da família das 4-aminoquinolinas (GOLDSMITH *et al.*, 2011).

A cloroquina foi sintetizada, pela primeira vez, em 1934, em Bayern, na Alemanha, porém em decorrência da

toxicidade apresentada, em testes com aves, a substância foi rejeitada, sendo sintetizada novamente nos EUA, durante a Segunda Guerra Mundial, como parte de uma grande cooperação para a pesquisa de novos fármacos antimaláricos, mostrando-se promissora e sendo liberada para novos testes (GOODMAN; GILMAN, 2012; GOLDSMITH *et al.*, 2011). A hidroxicloroquina, porém, foi sintetizada, pela primeira vez, apenas em 1946 (GOLDSMITH *et al.*, 2011). A cloroquina e a hidroxicloroquina possuem estruturas químicas semelhantes, sendo absorvidas rapidamente no intestino delgado (GOLDSMITH, *et al.*, 2011). Ao atingirem a corrente sanguínea, apenas 60% irá se ligar às proteínas plasmáticas, como a albumina (GOODMAN; GILMAN, 2012). Além disso, grande parte da CQ e da HCQ absorvida é rapidamente distribuída para os tecidos, requerendo maiores doses para atingir uma concentração plasmática eficaz (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Atualmente, esses medicamentos são usados como profilaxia e tratamento da malária, além de serem utilizados para o tratamento de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e

outras doenças autoimunes (ROLDAN *et al.*, 2020; PARK *et al.*, 2019). Se forem utilizadas em doses apropriadas e por períodos de tempo recomendados, a cloroquina e a hidroxicloroquina são seguras (GOODMAN; GILMAN, 2012). Porém, apesar dessa segurança já estabelecida, não se sabe as consequências do uso desses medicamentos no contexto de uma nova doença como a COVID-19.

2.3 Cloroquina e hidroxicloroquina *in vitro* - SARS-CoV 2

A cloroquina e a hidroxicloroquina também foram reportadas como fármacos com potentes ações antivirais (SAVARINO *et al.*, 2003; ROLDAN *et al.*, 2020). Já é reconhecido que a cloroquina possui a capacidade de impedir infecções *in vitro* ao interferir em mecanismos pH-dependentes da entrada de diversos vírus, como o vírus da Dengue e Chikungunya, para o interior das células (WANG *et al.*, 2020). O uso da cloroquina se mostrou muito eficiente em impedir também a proliferação *in vitro* do SARS-CoV (vírus causador da doença conhecida como Síndrome respiratória aguda grave e que possui grandes semelhanças com o SARS-CoV 2), sendo eficaz quando administrado antes ou depois do início da infecção (VINCENT *et al.*, 2005).

Nesse contexto, Wang *et al.* (2020) infectaram células VERO E6 (células renais de macacos verde africanos) com SARS-CoV 2, analisando a eficácia *in vitro* do uso da cloroquina para bloquear essa infecção; a carga viral na cultura de células VERO E6 foi quantificada por qRT-PCR, sendo evidenciado que o uso da cloroquina foi eficaz em bloquear a infecção *in vitro* pelo SARS-CoV 2. Liu *et al.* (2020) também infectaram células VERO E6 com SARS-CoV 2, e analisaram a eficácia do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina antes e após a introdução do vírus na cultura de células; a carga viral também foi quantificada por qRT-PCR. Os resultados evidenciaram que o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina *in vitro* foi eficaz para impedir a infecção pelo SARS-CoV 2 nas células VERO E6.

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a capacidade antiviral da cloroquina e da hidroxicloroquina, sendo a grande maioria desses baseados nas propriedades basófilas dessas substâncias (ROLDAN *et al.*, 2020). A cloroquina possui a capacidade de interferir na glicosilação da ECA-2 (enzima conversora de angiotensina II) (VINCENT *et al.*, 2005). O SARS-CoV 2, por sua vez, apresenta em sua superfície uma glicoproteína, chamada de proteína S, que possui alta afinidade para se ligar à ECA-2, sendo essa interação extremamente importante para permitir a entrada do material genético do SARS-CoV 2 no interior da célula de seu hospedeiro (SHANG *et al.*, 2020). Dessa forma, a capacidade da cloroquina de impedir a glicosilação da ECA-2 poderia culminar em uma interação menos eficiente entre a proteína S e a ECA-2, impedindo a entrada do vírus no interior da célula (VINCENT *et al.*, 2005).

2.4 Ação anti-inflamatória e COVID-19

As piores complicações da COVID-19 não ocorrem apenas em função de ações patológicas do SARS-CoV 2 no organismo, mas também em decorrência de uma hiperresponsividade do sistema imunológico contra o vírus, com produção e liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF, culminando em uma hipercitocinemia e diversos sintomas de sepse, sendo essa a causa de 28% das mortes por COVID-19 (TAY *et al.*, 2020). A cloroquina e a hidroxicloroquina apresentam mecanismos anti-inflamatórios e imunomoduladores, diminuindo a liberação de IL-6, IL-1 e TNF (JANG *et al.*, 2006; GOLDSMITH *et al.*, 2011). Dessa forma, a cloroquina e a hidroxicloroquina, ao diminuírem os níveis dessas citocinas pró-inflamatórias, poderiam modular a resposta excessiva do hospedeiro contra o SARS-CoV 2, ajudando a impedir essa hipercitocinemia e melhorando o prognóstico dos pacientes (SHUKLA *et al.*, 2020).

A cloroquina e a hidroxicloroquina exercem seus efeitos anti-inflamatórios de diferentes formas, como, por exemplo, através da inativação do fator de transcrição NF-KB (SHUKLA *et al.*, 2020). O fator de transcrição NF-KB regula a expressão de diversos genes envolvidos em respostas imunes e processos inflamatórios; quando ativado, possui a capacidade de se ligar às sequências específicas do DNA, recrutando a RNA polimerase a esse sítio de ligação específico, resultando na produção de fitas específicas de RNA-m, que serão traduzidas em proteínas pró-inflamatórias (JOO *et al.*, 2017). Dessa forma, a cloroquina e a hidroxicloroquina, ao inibirem o fator de transcrição NF-KB, irá inibir, por consequência, a síntese de proteínas pró-inflamatórias, podendo apresentar, portanto, um mecanismo anti-inflamatório.

2.5 Cloroquina e hidroxicloroquina *in vivo* – COVID-19

A eficácia da cloroquina e da hidroxicloroquina contra o SARS-CoV 2 *in vitro* tornou esses medicamentos alvo de diversas pesquisas e estudos clínicos para tentar comprovar sua real eficácia *in vivo* contra a COVID-19. Porém, apesar de sua eficácia *in vitro*, as evidências atuais sobre sua segurança e eficácia para o tratamento da COVID-19 são extremamente limitadas e incertas. Tang *et al.* (2020) analisaram 150 pacientes, positivos para COVID-19, separando-os em dois grupos: 75 indivíduos receberam 1200 mg por dia de hidroxicloroquina durante três dias, seguidos de 800 mg de hidroxicloroquina por dia durante duas semanas, caso o indivíduo tivesse a forma moderada da COVID-19, ou três semanas, caso o indivíduo tivesse a forma mais severa da doença.

Os outros 75 pacientes não receberam hidroxicloroquina ou nenhum outro medicamento especial; eventos adversos, como diarreia, foram muito mais comuns no grupo de indivíduos que usavam hidroxicloroquina, além de não ter sido identificada nenhuma diferença na probabilidade de cura entre os indivíduos que usaram hidroxicloroquina e aqueles

que não usaram.

Chen *et al.* (2020) analisaram 30 pacientes, positivos para COVID-19, separando-os em dois grupos: 15 indivíduos receberam 400 mg de hidroxicloroquina por dia durante 5 dias, além do tratamento convencional; os outros 15 indivíduos receberam apenas o tratamento convencional; no sétimo dia, 86,7% dos pacientes que receberam hidroxicloroquina já tinham resultado negativo para a presença do SARS-CoV 2, enquanto 93,3% dos indivíduos que receberam apenas o tratamento convencional já tinham resultado negativo para a presença do vírus, ou seja, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Além disso, não houve diferença de outras morbidades entre os indivíduos, que receberam hidroxicloroquina e aqueles que não receberam (CHEN *et al.*, 2020).

Visando comparar taxas de mortalidade entre indivíduos positivos para COVID-19, que utilizavam hidroxicloroquina e indivíduos que não utilizavam, Rosenberg *et al.* (2020) compararam as taxas de mortalidade entre 492 pacientes admitidos em hospitais metropolitanos de Nova York, dos quais 271 indivíduos receberam como tratamento hidroxicloroquina e 221 indivíduos não receberam nenhum tipo de medicamento especial; entre os 271 pacientes, que receberam hidroxicloroquina, 19,9% morreram, enquanto 12,7% dos indivíduos que não receberam nenhum tipo de medicamento especial morreram. Dessa forma, o uso da hidroxicloroquina não demonstrou eficácia para diminuir a mortalidade entre indivíduos positivos para COVID-19 (ROSENBERG *et al.*, 2020).

Geleris *et al.* (2020) analisaram 1376 pacientes positivos para COVID-19 admitidos em um hospital de Nova York, nos Estados Unidos; 811 pacientes foram tratados com 1200 mg de hidroxicloroquina por um dia, seguido por 400 mg de hidroxicloroquina durante cinco dias, enquanto os outros 565 pacientes não receberam nenhum tipo de medicamento especial. Entre os dois grupos não foram encontradas diferenças entre taxas de necessidade de intubação e taxas de mortalidade, indicando que o uso da hidroxicloroquina não foi eficaz no combate à COVID-19.

A OMS publicou, no dia 17/04/2020, um documento declarando suas preocupações com a segurança e a eficácia do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina, concluindo que o uso desses medicamentos, apesar de estarem sendo utilizados em diversas regiões do Mundo, apresentou pouca ou nenhuma diferença nas taxas de morbimortalidade dos indivíduos positivos para a COVID-19 (WHO, 2020).

3 Resultados e Discussão

Existem diversas evidências corroborando a eficácia *in vitro* do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina contra a infecção pelo SARS-CoV 2. Porém, apesar de estudos *in vitro* serem muito comuns, é muito difícil de generalizar seus resultados e esperar que os mesmos efeitos ocorram *in vivo* (SAEIDNIA *et al.*, 2015). Com a constatação da eficácia *in*

vitro do uso dessas 4-aminoquinolinas contra o SARS-CoV 2, diversos estudos clínicos foram feitos com o intuito de verificar a eficácia *in vivo* do uso desses medicamentos no combate à COVID-19. Nesse meio tempo, a hidroxicloroquina foi extremamente utilizada por pacientes diagnosticados com COVID-19, e até mesmo por indivíduos que não haviam contraído a doença. O extenso uso de algum medicamento sem que haja eficácia e segurança comprovada para uma doença específica, pode acabar tendo, na verdade, um efeito maléfico (FERNER; ARONSON, 2020).

Porém, apesar da hidroxicloroquina ter sido muito utilizada, os testes clínicos que estudaram sua eficácia *in vivo* demonstraram que o medicamento, quando comparado com o tratamento padrão, não contribuiu com nenhuma melhora nas taxas de morbimortalidade no contexto da COVID-19. Dessa forma, no que diz respeito ao uso da cloroquina e da hidroxicloroquina contra o SARS-CoV 2, considerando os dados clínicos existentes até o momento, não existem evidências para recomendar a utilização desses fármacos fora de testes clínicos.

Além disso, foi reportado que pacientes positivos para COVID-19, ao receberem hidroxicloroquina, apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem prolongamentos no intervalo QT, visto no eletrocardiograma, além de também terem sido documentados casos de arritmia durante um curto período de uso de cloroquina em altas doses em pacientes com a forma severa da COVID-19 (JANKELSON *et al.*, 2020).

4 Conclusão

Torna-se evidente, portanto, que apesar da eficácia *in vitro* apresentada pela cloroquina e pela hidroxicloroquina contra o SARS-CoV 2, o uso das 4-aminoquinolinas não se demonstrou eficaz em reduzir as complicações e as mortes causadas pela COVID-19. Na verdade, o uso desses medicamentos contra a COVID-19 pode ser até mesmo prejudicial ao causar prolongamentos no intervalo QT e arritmias, apesar de que essa afirmação ainda necessite de mais estudos para comprovar sua total veracidade. Dessa forma, a utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina fora de testes clínicos não traz, de acordo com os dados clínicos disponíveis, nenhum benefício no combate contra a Pandemia vigente.

Referências

- ANDERSEN, K.G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.*, v.26, n.2, p.450-452, 2020. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
- CHEN, J. *et al.* A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients With Moderate COVID-19. *J. Zhejiang University*, v.49, n.2, p.215-219, 2020. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
- FERNER, R.E.; ARONSON, J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*, v.369, 2020. doi:10.1136/bmj.m1432
- GELERIS, J. *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, v. 382,

n.25, p.2411-2418, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2012410

GOLDSMITH, L.A. et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. [s.l.]: McGraw-Hill, 2011.

GOODMAN, L.S., GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. [s.l.]: McGraw-Hill Companies, 2012.

IBÁÑEZ, S. et al. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin. Rheumatol.*, v.8, p.2461-2465, 2020. doi: 10.1007/s10067-020-05202-4

JANG, C. et al. Chloroquine inhibits production of TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. *Rheumatology (Oxford)*, v.45, n.6, p.703-710, 2006. doi:10.1093/rheumatology/kei282

JANKELSON L. et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*, v.17, n.9, p.1472-1479, 2020. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.008

JOO, D. et al. NF-κB signaling in inflammation. *Sig Transduct Target Ther*, v.2, 2017. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23

LIU, J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.*, v.6, n.16, 2020. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0

LEFKOWITZ, E.J. et al. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res*, v.46, p.708-717, 2018. doi: 10.1093/nar/gkx932.

PARK, T. et al. Chloroquine modulates inflammatory autoimmune responses through Nurr1 in autoimmune diseases. *Sci Rep*, v.9, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-52085-w

ROLDAN, Q.E. et al. The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? *Pharmacol. Res.*, v.158, 2020. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104904

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*, v.323, n.24, p.2493-2502, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630

SAVARINO, A. et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis.*, v.2, n.11, p.722-727, 2003. doi: 10.1016/S1473-3099(03)00806-5

SAEIDNIA S.; MANAYI A.; ABDOLLAHI M. From in vitro Experiments to in vivo and Clinical Studies; Pros and Cons. *Curr Drug Discov Technol*, v.12, n.4, p.218-224, 2015. doi: 10.2174/1570163813666160114093140

SHANG, J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*, v.117, n.21, p.11727-11734, 2020. doi:10.1073/pnas.2003138117

SHUKLA, M.A. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs in context*, v.9, p.4-5, 2020. doi: 10.7573/dic.2020-4-5

TANG, W. et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*, v.369, 2020. doi: 10.1136/bmj.m1849.

TAY, M.Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev. Immunol.*, v.20, n.6 p.363-374, 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

VINCENT, M.J. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viral J.*, v.2, 2005. doi: 10.1186/1743-422X-2-69

WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, v.30, p.269-271, 2020. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

WHO - World Health Organization. Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19. 2020.

XIA, S. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res.*, v.30, n.4, p.343-355, 2020. doi: 10.1038/s41422-020-0305-x

XYDAKIS, M.S. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.*, v.20, n.9, p.1015-1016, 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.