



Uso racional de cloroquina e hidroxicloroquina em tempos de COVID-19

Rosa Camila Lucchetta^{1*}; Patrícia de Carvalho Mastroianni¹

¹Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, SP, Brasil.

RESUMO

Com a pandemia de COVID-19 instalada, parte dos esforços dos pesquisadores tem sido nos estudos de reposicionamento de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ), medicamentos baratos e conhecidos há décadas para malária, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. Autoridades de saúde chinesas e sul-coreanas recomendaram o uso de CQ e HCQ para profilaxia e tratamento de COVID-19, incentivando pesquisadores do mundo a avaliar o potencial dos medicamentos como antivirais. Até o momento, foram divulgados resultados de três ensaios clínicos. Dois estudos apresentam resultados divergentes para depuração viral, enquanto o terceiro sugere benefício em termos de melhora radiológica e clínica. Os três estudos apresentam limitações metodológicas e baixa qualidade geral da evidência, tendo em vista ausência de randomização, sigilo de alocação, mascaramento de pacientes, profissionais de saúde ou avaliadores, perda de dados e/ou reporte seletivo de resultados, bem como provável heterogeneidade dos pacientes e tratamentos, imprecisão devido ao reduzido poder estatístico dos estudos, evidência indireta para pacientes com forma grave da doença ou portadores de comorbidades de alta gravidade. A automedicação irresponsável destes medicamentos é motivo de preocupação tanto pelo potencial risco de desabastecimento, quanto pelos eventos adversos e intoxicações fatais potenciais. Dessa forma, nos EUA, Europa e Brasil, as agências reguladoras se posicionaram autorizando em caráter emergencial o uso de CQ e HCQ sob critério médico e/ou no contexto de ensaios clínicos. No Brasil, para coibir a automedicação irresponsável e possível desabastecimento, a Anvisa incluiu os medicamentos em lista de controle especial. A evidência sobre a eficácia e a segurança de CQ e HCQ permanecem incertas, de forma que os resultados dos estudos em andamento são necessários para orientar adequadamente as políticas públicas e prática clínica. Os pressupostos da saúde baseada em evidências devem ser mantidos mesmo em épocas de emergência internacional com o risco de no futuro termos que tratar as complicações do uso irracional destes medicamentos.

Palavras-chave: Política Informada por Evidências. Prática Clínica Baseada em Evidências. Vírus da SARS.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia da doença do coronavírus (COVID-19). Passados quase 30 dias e totalizando 1,9 milhão de casos e 116,000 mortes no mundo diretamente atribuíveis a COVID-19 (Dong et al., 2020), não temos uma vacina, profilaxia medicamentosa ou cura eficaz e segura, o que tem pressionado pesquisadores em todo o mundo na condução de estudos pré-clínicos e clínicos para planejamento racional ou reposicionamento de diversas tecnologias em saúde para COVID-19. Alguns destes estudos de reposicionamento de fármacos focam na avaliação de dois medicamentos baratos e antigos para malária, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide: a cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ).

Estudos *in vitro* (Ferner & Aronson, 2020; Wang et al., 2020), a observação da ausência de COVID-19 entre chineses portadores de lúpus e usuários crônicos de HCQ (Chen et al., 2020b), seus resultados promissores, mas também controversos, contra outros vírus (Li et al., 2017; Ferner & Aronson, 2020), entre outras evidências, podem ter contribuído para autoridades de saúde chinesas (Yao et al., 2020) e sul-coreanas (Sung-Sun, 2020) recomendarem o uso de CQ e HCQ para profilaxia e tratamento de COVID-19. A recomendação ganhou simpatizantes no mundo quanto ao potencial antiviral destas aminoquinolonas contra o novo coronavírus (Cortegiani et al., 2020). Entretanto, o mecanismo de ação ou mesmo a eficácia *in vitro* não são suficientes para se comprovar a efetividade destes medicamentos na população geral, sendo necessário o desenvolvimento de estudos clínicos para responder, entre outras perguntas: CQ ou HCQ? CQ ou HCQ deve ser associada com outros medicamentos? Profilaxia ou tratamento são recomendados? Qual a dose ideal em cada caso e por quanto tempo? Qual o perfil de segurança na população geral e em pacientes com comorbidades? Quais os benefícios para pacientes não hospitalizados ou aqueles com COVID-19 moderada ou grave?

Estudos clínicos e incertezas

Com o objetivo de responder a algumas dessas perguntas, até o momento, foram divulgados resultados de três ensaios clínicos (Tabela 1 e 2).

Chen et al. (2020a) em ensaio clínico randomizado aberto de 30 participantes identificaram similaridade entre HCQ e o tratamento padrão para depuração virológica. Nesse estudo, a ausência de mascaramento de pacientes e profissionais

*Corresponding author: rc.lucch@yahoo.com.br

Tabela 1. Resumo dos três estudos clínicos com resultados divulgados.

| | Chen et al. (2020a) | Gautret et al. (2020) | Chen et al. (2020b) |
|---------------------------|---|--|--|
| Data de publicação | 6 de março 2020 | 20 de março 2020 | 31 de março 2020 |
| Desenho de estudo | Ensaio clínico aberto randomizado | Ensaio clínico aberto não randomizado | Ensaio clínico randomizado |
| População | Pacientes adultos hospitalizados, sem comorbidades graves (n=30) | Pacientes adultos hospitalizados (n=42) | Pacientes hospitalizados com doença leve, sem comorbidades graves (n=62) |
| Intervenção | HCQ 400 mg/ dia por 5 dias | HCQ 600 mg/ dia por 10 dias; HCQ 600 mg/ dia por 10 dias + azitromicina (500 mg/ dia + 250 mg/ dia por 4 dias) | HCQ 400 mg/ dia por 5 dias |
| Controle | Tratamento padrão (sem informação) | Tratamento padrão (sem informação) | Tratamento padrão (i.e. oxigenoterapia, agentes antivirais, antibacterianos e imunoglobulina, com ou sem corticosteroides) |
| Desfechos | Ausência de detecção viral em <i>swab</i> de orofaringe por PCR; Eventos adversos; Tempo até negatificação da carga viral; Progressão radiológica; Mortalidade. | Ausência de detecção viral em <i>swab</i> de orofaringe por PCR | Eventos adversos; Progressão radiológica; Tempo para melhora clínica. |
| Risco de viés | Alto | Alto | Alto |

HCQ: hidroxicloroquina; PCR: *Polymerase chain reaction*.

Tabela 2. Potencial impacto das limitações metodológicas em ensaios clínicos.

| Ausência de | Alto risco de |
|--|---|
| Randomização | Características basais (p.ex. gravidade da doença) influenciarem os resultados |
| Sigilo de alocação | Previsão da alocação dos pacientes nos grupos e falha na randomização |
| Mascaramento de participantes | Subjetividade no relato de sintomas Busca por alternativas, ou seja, co-intervenções |
| Mascaramento de profissionais de saúde | Oferta de co-intervenções |
| Mascaramento de avaliadores | Subjetividade na avaliação de desfecho, principalmente os subjetivos |
| Dados incompletos | Diferença nas perdas entre os grupos e diferença nos motivos podem significar que as perdas foram influenciadas pelas alternativas avaliadas (p.ex. baixa eficácia ou eventos adversos do tratamento) |
| Reporte seletivo de desfechos | Seleção de resultados favoráveis |
| Mensuração do desfecho | Seleção de método não confiável, reproduzível ou usual na prática clínica |

Baseado e adaptado de Spencer et al. (2020).

de saúde, bem como incerteza quanto ao mascaramento do avaliador dos desfechos, método de randomização e de sigilo de alocação enfraquece a confiança nas conclusões (Pacheco et al., 2020).

Na sequência, Gautret et al. (2020) divulgaram ensaio clínico não randomizado aberto, em 20 de março de 2020. Com base em análise de 42 participantes, os autores identificaram resultados discordantes para o mesmo desfecho, sendo identificada superioridade de HCQ isolada ou associada a azitromicina em relação ao tratamento padrão, quando considerado desfecho negatificação virológica. A falta de randomização, mascaramento de pacientes, profissionais de saúde e avaliadores, perdas e análise por protocolo são identificadas como sendo limitações metodológicas importantes que enfraquecem a confiança nos achados (Kim et al., 2020).

Finalmente, em 31 de março de 2020, o ensaio clínico randomizado de Chen et al. (2020b) com 62 participantes não avalia cura virológica, mas sugere melhora radiológica (pneumonia) para HCQ. Apesar de o estudo ser randomizado e não apresentar perdas, foi identificado alto risco de viés para reporte seletivo dos desfechos, tendo em vista o reporte de desfechos não definidos a priori. Além disso, há incerteza sobre o método de sigilo de alocação, mascaramento de pacientes, profissionais de saúde e avaliador dos desfechos (Pacheco et al., 2020).

Merece destaque ainda outros aspectos que reduzem a confiança na evidência de ensaios clínicos e vão além da qualidade metodológica que são: i) a heterogeneidade dos resultados em função de diferenças da população (p.ex. gravidade da doença, comorbidades, idade, sexo), da intervenção e comparador (p.ex. doses, duração, composição do tratamento padrão), ii) imprecisão (i.e. reduzido poder estatístico das análises com tamanhos amostrais reduzidos e amplos intervalos de confiança), iii) viés de publicação, sendo necessários mais estudos para avaliar se há publicação seletiva de estudos favoráveis a intervenção; iv) evidência indireta, ou seja, se os resultados identificados são diretos para a pergunta (Guyatt et al., 2008). Neste critério, é provável que estejam as maiores limitações, pois se os estudos avaliam pacientes sem comorbidades ou em alguns casos com a forma leve da doença, quão confiável é a relação destes achados com a população mais acometida por COVID-19 (i.e. pacientes com comorbidades)? Ainda, é possível com base em desfechos substitutos (p.ex. cura virológica) inferir que serão identificados benefícios para desfechos primordiais (p.ex. cura clínica, mortalidade, tempo para desintubação, tempo em unidade de cuidados críticos, tempo de hospitalização)? (Tabela 3).

Assim, apesar da corrida contra o tempo, devemos aguardar resultados de estudos maiores e melhor desenhados.

Tabela 3. Potencial impacto das limitações metodológicas em ensaios clínicos.

| Presença de | Alto risco de |
|-----------------------------------|---|
| Limitações metodológicas | Os achados não serem consistentes para a população incluída no estudo |
| Heterogeneidade ou inconsistência | Os achados não serem extrapoláveis para uma população ou comparação específica |
| Viés de publicação | Estudos com resultados desfavoráveis à intervenção não serem publicados por motivações dos pesquisadores, financiadores, periódicos |
| Evidência indireta | Os achados não responderem especificamente às perguntas dos tomadores de decisão |
| Imprecisão | Baixo poder estatístico e estudos maiores apresentarem resultados divergentes |

Baseado e adaptado de Spencer et al. (2020); Guyatt et al. (2008).

Até 10/04/2020, haviam 927 *trials* registrados na WHO-ICTRP, dos quais 79 sobre CQ ou HCQ, não cancelados (World Health Organization, 2020). No Brasil, até 07/04/2020, os comitês de ética aprovaram 53 estudos para COVID-19, dos quais seis são sobre CQ ou HCQ (Brasil, 2020d). Merece destaque que sob a perspectiva da avaliação de tecnologias em saúde (ATS) os reguladores, gestores, prescritores, pacientes e tantos outros *stakeholders* são especialistas e tomadores de decisão em saúde, assim tão importante quanto o desenvolvimento de estudos adequados é a divulgação transparente e acessível para a sociedade destes achados e suas implicações (Goodman, 2014).

Consequências e preocupações

As consequências da divulgação destes estudos para a comunidade científica e sociedade não passaram despercebidas. Após divulgação do estudo de Gautret et al. (2020), o presidente Trump alegou que a combinação de HCQ e azitromicina tinha chance real de ser uma das maiores mudanças na história da medicina. No Brasil, o presidente Jair Bolsonaro se opôs às recomendações da OMS e do próprio Ministério da Saúde brasileiro de isolamento social, sugerindo que CQ e HCQ reduziram os potenciais impactos da ‘gripezinha’. A ansiedade em ser porta-voz da boa notícia é compreensível. No entanto, o impacto dessas informações deve ser ponderado. Após os anúncios, foi identificado aumento nas buscas por termos relacionados a CQ, HCQ e escassez (Kim et al., 2020); e relatos de mortes e intoxicações também foram divulgados (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, 2020).

O impacto da automedicação irresponsável foi tão lamentável, quanto previsível, afinal a experiência de décadas com esses medicamentos para pacientes com malária, artrite reumatoide, lúpus eritematoso revela que em doses menores que as propostas para tratamento de COVID-19, porém em cursos de tratamento maiores, CQ e HCQ podem causar prolongamento do intervalo QTc (especialmente em pacientes com doença cardíaca preexistente ou se associado com azitromicina), hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos, interações medicamentosas e reações de hipersensibilidade idiossincráticas (Juurlink, 2020).

Outros riscos são a falsa sensação de segurança, privação de pacientes se beneficiarem no futuro de alternativas também promissoras como o plasma, imunossuppressores, antivirais, com destaque para os antirretrovirais, imunobiológicos (Brasil, 2020a) e, não menos importante, o desabastecimento dos medicamentos para indicações aprovadas.

Nesse sentido, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o uso a critério médico e, portanto, passível de ser utilizado em estudos clínicos com brasileiros, de CQ e HCQ. Ao mesmo tempo, aumentou o controle da dispensação por meio das RDC 351/2020 (Brasil, 2020b) e RDC 354/2020 (Brasil, 2020c) que incluiu CQ e HCQ na lista C1 de medicamentos e, portanto, sujeito a receita de controle especial em duas vias. A título de comparação, *U.S. Food Drug and Administration* autorizou o uso de emergência de formulações orais de CQ e HCQ para o tratamento de COVID-19 (*U.S. Food and Drug Administration*, 2020), enquanto *European Medicines Agency* autorizou apenas para uso em ensaios clínicos ou programas de uso de emergência (*European Medicines Agency*, 2020).

Dessa forma, o que a evidência nos diz é que não se trata de restringir acesso a uma tecnologia comprovadamente eficaz e segura, mas sim controlar o acesso a uma tecnologia em avaliação que pode sim provar benefícios na medida em que os estudos bem desenhados forem concluídos e disseminados. Os pressupostos da saúde baseada em evidências e ATS devem ser mantidos mesmo em épocas de emergência internacional com o risco de no futuro termos que tratar as complicações do COVID-19, bem como do uso irracional destes medicamentos.

ABSTRACT

Rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in times of COVID-19

Considering the COVID-19 pandemic declared, part of the researchers' efforts has been in studies of repurposing chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ), cheap medicines that have been used for decades with indication for malaria, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Chinese and South Korean health officials recommended the use of QC and HCQ for prophylaxis and treatment of COVID-19, encouraging researchers around the world to assess the potential of these medicines as antivirals. To date, results of three clinical trials have been released. Two studies show divergent results for virological clearance, while the third suggests a benefit in terms of radiological and clinical improvement. The three studies have methodological limitations and low overall quality of evidence, in view of the absence of randomization, allocation concealment, blinding patients, health care providers, and outcome assessors,

missing data and/or selective reporting of results, as well as probable heterogeneity of patients and treatments, imprecision due to the reduced statistical power of the studies, indirect evidence for patients with severe form of the disease or patients with high severity comorbidities. The irresponsible self-medication of these medicines is of concern both for the potential risk of shortages, as well as for the adverse events and potentially fatal intoxications. Thus, in the USA, Europe and Brazil, regulatory agencies have positioned themselves in an emergency, authorizing the use of CQ and HCQ under medical criteria and/or in the context of clinical trials. In Brazil, to restrict irresponsible self-medication and possible shortages, Anvisa included the drugs in a special control list. Evidence on the efficacy and safety of QC and HCQ remains uncertain, so the results of ongoing studies are needed to adequately guide public policy and clinical practice. Evidence-based health assumptions must be maintained even in times of international emergency due to the risk of having to deal with future complications from the irrational use of these medicines.

Keywords: Evidence-based Practice. Evidence-informed Policy. SARS Virus.

REFERENCES

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé – ANSM. Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19: une surveillance renforcée des effets indésirables: point d’information [Internet]. France: ANSM; 2020 [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020a [cited 2020 Apr 13]. Available from: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/07/ddt-covid-19.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 351, de 20 de março de 2020. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Diário Oficial da União [Internet]; Brasília; 20 mar 2020b [cited 2020 Apr 13]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao351-ANVISA.htm
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 354, de 23 de março de 2020. Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 351, de 20 de março de 2020. Diário Oficial da União [Internet]; Brasília; 23 mar 2020c [cited 2020 Apr 13]. Available from: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-354-de-23-de-marco-de-2020-249317430>
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim ética em pesquisa: edição especial Coronavírus (Covid-19). Brasília: Ministério da Saúde; 2020d. p. 11.
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ.* 2020a;49:1-10.
- 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.* 2020b. In press.
- Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>. PMID:32173110.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020. In press. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1). PMID:32087114.
- European Medicines Agency – EMA. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
- Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1432. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1432>. PMID:32269046.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>. PMID:32205204.
- Goodman CS. HTA 101: VIII. Disseminate findings and recommendations [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2014 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta101010.html>
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>. PMID:18456631.
- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *Can Med Assoc J.* 2020. In press. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200528>. PMID:32269021.
- Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-García A, Graef ER, Korsten P, Sattui SE, Sirotych E,

- Ugarte-Gil MF, Webb K, Grainger R. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020. In press. <http://dx.doi.org/10.7326/M20-1223>. PMID:32227189.
- Li C, Zhu X, Ji X, Quanquin N, Deng Y-Q, Tian M, Aliyari R, Zuo X, Yuan L, Afridi SK, Li XF, Jung JU, Nielsen-Saines K, Qin FX, Qin CF, Xu Z, Cheng G. Chloroquine, a FDA-approved drug, prevents zika virus infection and its associated congenital microcephaly in mice. *EBioMedicine.* 2017;24:189-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.034>. PMID:29033372.
- Pacheco R, Pachito D, Bagattini A, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19: revisão sistemática rápida. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês; 2020. p. 42.
- Spencer E, Aronson J, Nunan D, Heneghan C. Catalogue of bias collaboration [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 10]. Available from: www.catalogueofbiases.org/biases
- Sung-Sun K. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus [Internet]. Seoul: Korea Biomedical Review; 2020 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <http://m.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>
- U.S. Food and Drug Administration – FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of COVID-19 in certain hospitalized patients [Internet]. Washington: FDA; 2020. p. 7 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.fda.gov/media/136537/download>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>. PMID:32020029.
- World Health Organization – WHO. COVID-19 Trials. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.who.int/ictrp/data/en/>
- Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020. In press. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>. PMID:32150618.

Recebido em 13 abril 2020

Aceito em 14 abril 2020