

**Síndromes gripais e infecções por SARS-CoV-2
em pacientes usuários crônicos de antimaláricos
(hidroxicloroquina e difosfato de cloroquina)**

Arthur Magno Bueno Teixeira

Stephany Benelli Canal

Orientadora: Ana Paula Gomides Reis

INTRODUÇÃO:

O novo coronavírus, denominado SARS-Cov-2 e causador da doença COVID-19, foi identificado no final de 2019, e rapidamente se espalhou para o mundo inteiro, ocasionando uma pandemia mundial sem precedentes. Conforme o avanço da pandemia, ainda estão sendo descobertas e descritas as informações sobre a história natural da doença e as medidas inquestionáveis para seu manejo clínico [1, 2].

No entanto, já foi possível determinar os principais fatores de risco para o desenvolvimento de sua forma grave e para a mortalidade, os quais incluem: idade maior que 60 anos, comorbidades associadas, câncer, infecção bacteriana associada e alterações laboratoriais [3, 4].

Estudos anteriores à pandemia “in vitro” demonstraram que os derivados de aminoquinolonas usados como antimaláricos (AM), tais como o difosfato de cloroquina (CLQ) e a hidroxicloroquina (HCQ), apresentam ação antiviral efetiva, por inibir a replicação em vírus, tais como os retrovírus, flavivírus e coronavírus, responsáveis pelas SARS [5-9].

Ademais, no início da pandemia não foram relatados casos com evolução grave da COVID-19 em paciente com doença reumática imunomediada (DRIM), estando eles em uso ou não de medicamentos imunossupressores ou imunobiológicos, assim como a incidência nesses pacientes aparentou ser menor [10-12]. Foi observado também que não existe associação direta entre doenças reumatológicas e o risco de apresentação das formas mais graves da doença, mesmo esses pacientes possuindo mais comorbidades relacionadas à gravidade da infecção por coronavírus, tais como: idade avançada, doenças crônicas sistêmicas, diabetes, hipertensão e obesidade [5].

Esses dados levaram ao desenvolvimento da hipótese de um possível efeito protetor dos antimaláricos contra a COVID-19 e suas formas mais graves. Com isso, foram realizados diversos ensaios clínicos utilizando os AM, os quais demonstraram inicialmente uma redução de casos graves. Esse foi o caso de um estudo clínico aberto, não-randomizado, com 42 participantes, do grupo francês da Universidade de Marselha, que demonstrou que, após 6 dias de uso de altas doses de Hidroxicloroquina, 70% dos pacientes não apresentavam mais carga viral detectável na região da nasofaringe [13]. No início da pandemia, estudos como esse ganharam grande notoriedade, devido à urgência em encontrar drogas que fossem eficientes contra a nova ameaça.

No cenário atual, no entanto, com o desenvolvimento de estudos mais robustos e de maior confiabilidade, o uso desses antimaláricos foi desacreditado para o tratamento de formas graves da COVID-19 [14-18]. Porém, mesmo diante dessas comprovações, ainda há porções da comunidade médica que defendem um uso profilático dos antimaláricos na COVID-19.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de sintomas gripais em pacientes usuários crônicos de antimaláricos - em virtude do tratamento de doenças reumáticas).

MATERIAIS E MÉTODOS:

O presente estudo consiste em um desdobramento do Projeto Mário Pinotti II - estudo brasileiro de coorte observacional para avaliação do efeito do uso crônico dos antimaláricos sobre a frequência de infecção pelo SARS-CoV-2 e de síndromes gripais em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIM).

O Projeto Pinotti apresentou abrangência nacional, e nesse trabalho foi realizada uma análise dos dados referentes ao Distrito Federal, através de um estudo de corte transversal com grupo controle. O tamanho amostral foi considerado como variável dependente a taxa de frequência de casos moderados a graves de aproximadamente 20% e a proporção de 1 caso para 2 controles, o cálculo amostral foi de 373 pacientes usuários de AM, com erro $\alpha=5\%$ e $\beta=20\%$. Foi elaborado um grupo controle formado por um a dois contactantes domiciliares ou profissionais dos pacientes, totalizando uma amostra de 638 indivíduos.

Os critérios de inclusão para os pacientes usuários de AM foram: homens e mulheres; idade acima de 18 anos; uso de AM por pelo menos 30 dias antes da inclusão; Diagnóstico de DRIM definida segundo critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) - artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SS), esclerose sistêmica (ES), miopatias inflamatórias, doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), esclerose sistêmica (ES). Diagnóstico de osteoartrite (OA) de mãos (subgrupo).

Já os critérios de exclusão para os pacientes usuários de AM foram: uso prévio de cloroquina ou equivalente, mas não atual nos últimos 6 meses; antecedente de transplante sólido de qualquer órgão ou de medula óssea; neoplasia de órgãos sólidos ou de linhagem linfoproliferativa ou mieloproliferativas no últimos 12 meses com ou sem quimioterapia adjuvante; uso de imunoglobulina humana endovenosa nos últimos 30 dias.

A seleção do grupo controla foi feita dando preferência à coabitação intradomiciliar, seguida pelo pareamento para idade e sexo. Foram incluídos indivíduos saudáveis, acima de 18 anos, não usuários de AM, co-habitantes intradomiciliares ou com exposição no mesmo ambiente de trabalho. Foram excluídos aqueles que preencheram os critérios supracitados, porém apresentaram antecedentes de transplante de órgão sólido ou de linhagem linfo ou mieloproliferativa, ou que estavam em uso de imunoglobulina humana endovenosa.

Os dados foram coletados por meio de contato telefônico, sendo analisadas as características sociodemográficas, detalhes do uso dos AM (sal, dose, frequência, adesão durante a epidemia) e das DRIM (indicação, atividade da doença de acordo com a avaliação do paciente), bem como comorbidades, tabagismo, etilismo, medicações concomitantes. Além disso, foram abordados os aspectos específicos relacionados aos sintomas da COVID-19, aos sintomas de síndromes gripais, e dados epidemiológicos em pacientes e em contactantes do mesmo ambiente domiciliar e profissional.

Foram convidados a participar os pacientes com diagnósticos de DRIM descritos em seguimentos e cadastrados pelos serviços de reumatologia do Hospital Regional de Taguatinga

(HRT), Hospital Universitário de Brasília (HUB), e de algumas clínicas particulares do Distrito Federal, assim como alguns pacientes de associações e grupos de apoio.

Os dados foram armazenados em plataforma RedCap, online, com avaliações telefônicas semanais durante as primeiras 4 semanas para o cadastramento dos pacientes e contactantes (**apêndice I**).

Foram considerados como casos suspeitos àqueles que apresentaram sintomas gripais (febre, tosse seca, congestão nasal, falta de ar, indisposição, mialgia, queda do estado geral, perda súbita de olfato e paladar) e/ ou tenham tido contato epidemiológico com paciente sabidamente COVID-19 positivo e confirmado. Também aqueles que tiveram contato relevante com paciente suspeito, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde. Foram definidos como COVID-19 positivos aqueles com demonstração da infecção por PCR em orofaringe ou sorologia confirmatória, de acordo como a definição do Ministério da Saúde.

Os dados levantados nas entrevistas foram analisados com a ajuda de um estatístico, o qual realizou inicialmente uma análise descritiva. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio-padrão). As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas (mais de 20% das cases de uma tabela de contingência com valores esperados inferiores a 5 casos), utilizou-se o teste exato de Fisher.

As comparações de médias entre dois grupos e mais de dois grupos foram realizadas por meio de testes não paramétricos de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis, respectivamente devido à fuga de normalidade na distribuição dos dados. A normalidade na distribuição foi testada via teste de Kolmogorov-Smirnov. Em se verificando diferenças de médias no teste de Kruskal-Wallis, grupos distintos de médias foram identificados via comparações múltiplas de Dunn-Bonferroni para se manter o nível de significância global. As associações lineares entre as variáveis numéricas foram avaliadas via correlação de Spearman.

Para se avaliar o efeito das características demográficas e clínicas, ajustadas pelo número de visitas (variáveis preditoras, na forma *offset*), sobre o número de sintomas sugestivos de gripe ou virose foram utilizados modelos de regressão Binomial Negativa. Esse modelo é empregado em situações nas quais os modelos de Poisson (Empregados tradicionalmente para se avaliar contagens) não se mostram adequados devido a problemas de superdispersão (variância maior que a média). A adequação do uso do modelo Binomial Negativa foi verificada via teste de razão de verossimilhança. Foram estimadas regressões Binomiais Negativas simples (univariada) e múltiplas (multivariada). No modelo multivariado inicial foram incluídas todas as variáveis preditoras e em seguida, as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância. Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0 e STATA 12.

RESULTADOS

O estudo de coorte observacional contou com um n de 638 indivíduos, dos quais 373 (58,5%) apresentavam doenças reumáticas em uso de hidroxicloroquina. Entre o grupo controle

(sem doença reumática, n = 265), haviam 104 mulheres (39,2%) e 162 homens (60,8%), já no grupo de pacientes com doenças reumáticas, foram 342 mulheres (91,7%) e 31 homens (8,3%). A média da idade do grupo de pacientes foi de 45,5 anos (DP = 15,8 anos), sendo observada a idade mínima de 18 anos e máxima de 88 anos.

Quanto à escolaridade, 11 pacientes reumáticos (2,9%) eram analfabetos, 51 (13,7%) apresentavam ensino fundamental completo, 96 (25,7%) ensino médio completo e 215 (57,6%) ensino superior completo. Desses, 200 pacientes (53,6%) estavam empregados ativamente, e 173 (46,4%) estavam inativos.

Em relação à quantidade de co-habitantes dos pacientes com doença reumática, 43 (11,5%) moravam sozinhos ou com mais um habitante, 206 (55,2%) moravam com 2-3 pessoas e 124 (33,2%) moravam com 4 pessoas ou mais.

Foram analisadas quais eram as doenças reumáticas do grupo de pacientes e quais medicamentos eles estavam em uso, conforme a **Tabela 01**, demonstrando-se que a maior incidência foi de pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (60,4%) e que 28,1% dos pacientes portadores de DRIM faziam uso de Corticoide Oral.

Tabela 1 – Distribuição das Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM) e Medicamentos em uso

Doença reumática ³ , N (%)	
Artrite Reumatoide	92/369 (24,9)
Chikungunya (crônica)	1/369 (0,3)
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	16/369 (4,3)
Esclerose Sistêmica	6/369 (1,6)
Lúpus Cutâneo	18/369 (4,9)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	223/369 (60,4)
Miopatias Inflamatórias	2/369 (0,5)
Osteoartrite	10/369 (2,7)
Síndrome de Sjögren	51/369 (13,8)
Outra	
Descrição ⁴	
Artrose	3/15 (20,0)
Fibromialgia	7/15 (46,7)
Losartana T4	1/15 (6,7)
Lúpus Discoide	1/15 (6,7)
Osteoartrose	1/15 (6,7)
SAF	1/15 (6,7)

Síndrome CREST	1/15 (6,7)
----------------	------------

Medicação³, N (%)

Nenhuma medicação	35/363 (9,6)
Anti-inflamatório não esteróide (exceto ibuprofeno)	14/363 (3,9)
Anti-TNF	1/363 (0,3)
Azatioprina	70/363 (19,3)
Belimumabe	6/363 (11,8)
BRA (Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina)	43/363 (11,8)
Ciclofosfamida	3/363 (0,8)
Ciclosporina	1/363 (0,3)
Corticoide Oral	102/363 (28,1)
Ibuprofeno	3/363 (0,8)
IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina)	
Leflunomida	5/24 (1,4)
Metotrexato	69/24 (19)
Micofenolato de mofetil	31/24 (8,5)
Pulsoterapia com ciclofosfamida	1/24 (0,3)
Pulsoterapia com metilprednisolona (últimos 30 dias)	2/24 (0,6)
Rituximabe	3/24 (0,8)
Sulfassalazina	5/24 (1,4)

Dose de corticoide oral⁵

Média ± DP	2,7 ± 0,8
Mediana (Mín e Máx)	3 (1 a 4)
N	102

¹ Somente para pacientes com interrupção de antimalárico

² Somente para pacientes com interrupção de cloroquina ou hidroxicloroquina

³ Resposta múltipla - a soma das porcentagens da coluna não totaliza 100%

⁴ 1 caso sem caso sem especificação em outras doenças reumatológicas

⁵ Somente para pacientes com uso de corticoide oral

A **Tabela 2** traz a comparação do número de sintomas gripais avaliados durante as visitas nos grupo de pacientes e no grupo de controles. A distribuição mostrou-se distinta entre os grupos ($p=0,019$) - nota-se que os pacientes com doenças reumáticas apresentaram porcentagens maiores de 1 ou mais sintomas de gripe/virose (36,2% *versus* 24,9%). Entretanto, nem todos os pacientes puderam ser entrevistados nas 5 avaliações (menos de 50% tiveram todas as avaliações realizadas). Sendo assim, o número de sintomas foi avaliado na forma de frequência (número de ocorrências/número de visitas). Pode-se notar, ainda, que o grupo de pacientes com doenças reumáticas apresentou, em média, frequência maior do que aqueles sem doença reumática ($p<0,001$). Adicionalmente, não se verificou diferenças no número de ocorrências de internações hospitalares entre os grupos ($p=1,000$).

Tabela 2 – Número de sintomas gripais e internações hospitalares por grupo

	Sem doença reumática	Doença reumática	p
Nº de sintomas gripais, N (%)			0,019
0	199/265 (75,1)	238/373 (63,8)	
1	50/265 (18,9)	86 /373 (23,1)	
2	12/265 (18,9)	31 /373 (8,3)	
3	4/12 (1,5)	12/373 (3,2)	
4	0/12 (0,0)	4/31 (1,1)	
5	0/12 (0,0)	2/31 (0,5)	
Frequência de sintomas de gripe por visita			0,001 ^a
Média ± DP	0,11 ± 0,23	0,17 ± 0,28	
Mediana	0 (0 a 1)	0 (0 a 1,33)	
N	265	373	
Número de internações hospitalares, N(%)			1,000
0	264/265 (99,6)	0,17 ± 0,28	
1	1/265 (0,4) [‡]	2/373 (0,5)	
N	265	373	

p - nível descritivo do teste exato de Fisher ou de Mann-Whitney^(a).

[‡]Identificado na entrevista de encerramento com necessidade de uso de aparelho para respirar.

Devido ao fato dos grupos apresentarem características distintas de sexo, situação de trabalho, comorbidades (doença renal e outras), etilismo e peso, avaliou-se a seguir, o comportamento das frequências de sintomas de gripe controladas por essas características e número

de visitas via modelo de regressão Binomial Negativa. No modelo de regressão Binomial Negativa, os coeficientes exponenciados são interpretados em razão de riscos ou de frequências, conforme traz a **Tabela 03**.

Tabela 3 - Estimativas do modelo Binomial Negativo inicial e final

	Modelo inicial		Modelo final	
	RR ajustado	p	RR ajustado	p
Doença reumática (ref. = sem doença reumática)	1,45 (0,99 - 2,11)	0,055	1,66 (1,23 - 2,24)	0,001
Sexo masculino (ref. = feminino)	0,86 (0,56 - 1,35)	0,520	-	-
Situação de trabalho - inativo (ref. = ativo)	1,00 (0,75 - 1,33)	0,995	-	-
Comorbidades				
Doença Renal	1,29 (0,75 - 2,22)	0,360	-	-
Outras	1,10 (0,78 - 1,54)	0,588	-	-
Etilismo	1,73 (0,91 - 3,32)	0,097	-	-
Peso (kg)	1,00 (0,98 - 1,01)	0,532	-	-
N	611		638	
Superdispersão	Chi(1) = 29,76 (p<0,001)		Chi(1) = 35,32 (p<0,001)	

Segundo os dados apresentados na **Tabela 03**, apesar das características distintas entre os grupos, permaneceu significativo no modelo final, apenas o grupo (p=0,001). Desta forma, os pacientes com doença reumática apresentaram uma frequência de sintomas de síndromes gripais 66% maior do que do grupo de indivíduos sem doença reumática.

DISCUSSÃO:

Precocemente durante a pandemia houve estudos que mostravam a eficácia de medicamentos antimaláricos contra as síndromes respiratórias graves causadas pelo SARS-CoV-2 como o estudo clínico não randomizado de Gautred com 42 pacientes na França e o estudo chinês não-randomizado com 100 pacientes realizado por Phelan[13 e 14].

O presente estudo demonstrou que não houve diferença significativa no uso de antimaláricos como tentativa para a profilaxia da COVID-19. Inclusive, os pacientes em uso dessas medicações apresentaram curso da doença mais sintomático do que os pacientes do grupo controle. Os resultados alcançados estão de acordo com o que vem sendo demonstrado nos estudos mais recentes e criteriosos em relação à temática.

Observou-se que não há qualquer benefício no uso profilático, ou terapêutico, da CLQ ou da HCQ, sendo inclusive revogada, em junho de 2020, a ordem de uso emergencial dessas medicações pela *Food and drugs administration* (FDA) - emitida em março de 2020 - por falta de evidência, e devido aos riscos superarem as vantagens no uso desses medicamentos [5,20-25].

Corroborando os resultados encontrados, um ensaio clínico randomizado espanhol incluindo 2.485 contactantes de indivíduos com COVID-19 documentado, trouxe que as taxas de COVID-19 sintomático no dia 14 foram semelhantes com o uso de HCQ (início em média quatro dias após a exposição) foram semelhantes às taxas dos pacientes sob o tratamento usual apenas com sintomáticos [20]. Em um outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, e com grupo controle recebendo placebo, de 479 pacientes hospitalizados com COVID-19, a HCQ não melhorou o estado clínico em 14 dias ou a mortalidade em 28 dias, em comparação ao placebo; o ensaio foi encerrado devido à evidência da ausência de benefícios do tratamento [21]. Em um outro ensaio clínico aberto incluindo 293 pacientes com COVID-19 leve, que não exigiram hospitalização, a hidroxicloroquina administrada dentro de 5 dias do início dos sintomas não reduziu os níveis virais nos dias 3 e 7 após a medicação em comparação com pacientes que não receberam nenhum tratamento [22]. Em uma metanálise com 96 032 pacientes hospitalizados de 671 hospitais diagnosticados com COVID-19, entre 20 de Dezembro de 2019 e 14 de Abril de 2020, sendo 81.144 pacientes de grupo controle e 14.888 pacientes recebendo tratamento com AM. Do grupo que recebeu medicamentos, 1.868 pacientes receberam cloroquina sozinha, 3.016 receberam hidroxicloroquina sozinha, 3.783 receberam cloroquina com um macrolídeo e 6.221 receberam hidroxicloroquina e um macrolídeo. A metanálise demonstrou uma taxa menor de sobrevivência intra-hospitalar e maior taxa de arritmia ventricular nos grupos em uso de AM [24, 25]. Os resultados desses estudos, portanto, estão de acordo com os resultados encontrados pelo presente estudo.

Foi demonstrado, também por meio de ensaios clínicos, que a HCQ não apresenta benefícios quanto à profilaxia pré-infecção. Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego com grupo-controle em uso de placebo, realizado em trabalhadores de risco da área hospitalar. O ensaio foi interrompido precocemente pelo Comitê de monitoramento de dados e segurança. Entre os 125 participantes, não houve diferença na taxa de infecção com hidroxicloroquina versus placebo [20]. O que também é corroborado pelo presente estudo.

Entre os doentes que fazem uso crônico de antimaláricos como Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) também é incerto o risco de adquirir COVID-19 ou de fator protetor contra a doença quanto ao uso dessas medicações [5]. Em uma análise de 80 pacientes com LES dos quais 64% faziam uso de AM (Hidroxicloroquina e/ou cloroquina) não se viu diferença entre o número de hospitalizações se comparado aos que não utilizam essas medicações.[5,20] em outra série de casos feita na França com 17 pacientes com LES e com infecção por SARS-Cov-2 documentada e que faziam tratamento com HCQ previamente houveram sintomas semelhantes os pacientes sem o uso crônico do AM[5].

Portanto vemos que o presente estudo corrobora com os ensaios clínicos mais recentes sobre a ineficácia do uso de antimaláricos como fator protetor para as formas graves do SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou que os pacientes usuários crônicos de Hidroxicloroquina não apresentaram menor incidência de infecção pelos SARS-CoV-2, . (não temos dados da evolução) Não temos dados para extrapolar para a população geral.

Bibliografia:

1. Su, S., et al., Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol, 2016. 24(6): p. 490-502.
2. Phelan, A.L., R. Katz, and L.O. Gostin, The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. JAMA, 2020.
3. LI, Long-quan et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. Journal of medical virology, v. 92, n. 6, p. 577-583, 2020.
4. McIntosh, K, et al., *COVID-19: clinical features*. Copyright 1978-2021 Lexicomp, Inc. All rights reserved. UpToDate. Apr, 2021.
5. MIKULS, Ted R. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Care of adult patients with systemic rheumatic disease.
6. SAVARINO, Andrea et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. The Lancet infectious diseases, v. 6, n. 2, p. 67-69, 2006.
7. SHIPPEY, Eugen Alexander; WAGLER, Vanya D.; COLLAMER, Angelique N. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. Cleveland Clinic journal of medicine, v. 85, n. 6, p. 459-467, 2018.

8. SAVARINO, Adrea et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*, v. 3, n. 11, p. 722-727, 2003.
9. NAARDING, Marloes A. et al. Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to CD4+ T-lymphocytes. *Retrovirology*, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2007.
10. D'Antiga, L., Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*, 2020.
11. Zhou, P., et al., A pneumonia outbreak associates with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;**579**(7798):270.
12. Romagnoli, Stefano et al. "SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside." *Physiological reviews* vol. 100,4 (2020): 1455-1466. doi:10.1152/physrev.00020.2020
13. Gautret, P., et al., Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. 56(1):105949.
14. Phelan, A.L., R. Katz, and L.O. Gostin, The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*, 2020.
15. Tang, Q., et al., *Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ* 2020; 369:m1849.
16. Kim, A. Y. and Gandhi, R. T., *COVID-19: management in hospitalized adults*. Copyright 1978-2021 Lexicomp, Inc. All rights reserved. UpToDate. Apr, 2021.
17. 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*. 2020; 323(24):2493.
18. Molina, J. M., et al., *No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection*. *Medicine et Maladies Infectieuses*, 2020. 50(4): 384.
19. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923
20. LIU, Jia et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell discovery*, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.

21. MCINTOSH, Kenneth; HIRSCH, M. S.; BLOOM, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. *Lancet. Infect. Dis*, v. 1, p. 2019-2020, 2020.
22. KIM, A. Y.; GANDHI, R. T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): management in hospitalized adults. *UpToDate*. 2020. 2020.
23. COHEN, P.; BLAU, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Outpatient evaluation and management in adults. *UpToDate*. 2020. 2021.
24. Hydroxychloroquine: Drug information; Copyright 1978-2021 Lexicomp, Inc. All rights reserved. *UpToDate*. 2021.
25. Mehra, M. R., Desai, S. S., Ruschitzka, F., & Patel, A. N. (2020). **RETRACTED:** Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet (London, England)*, S0140-6736(20)31180-6. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6) (Retraction published *Lancet*. 2020 Jun 5;;null)
26. Ponticelli, C. and G. Moroni, *Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE)*. *Expert Opin Drug Saf*, 2017. **16**(3): p. 411-419.