



Desde janeiro de 2020, a Elsevier criou um centro de recursos COVID-19 com informações gratuitas em inglês e mandarim sobre o novo coronavírus COVID-

19. O centro de recursos COVID-19 está hospedado no Elsevier Connect, o site público de notícias e informações da empresa.

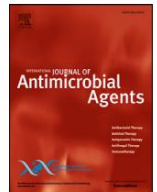
A Elsevier concede permissão para fazer todas as suas ações relacionadas ao COVID-19 pesquisa que está disponível no centro de recursos COVID-19 - incluindo este

conteúdo de pesquisa - disponível imediatamente no PubMed Central e em outros repositórios financiados publicamente, como o banco de dados COVID da OMS com direitos para reutilização irrestrita de pesquisas e análises em qualquer forma ou por qualquer meio

com reconhecimento da fonte original. Essas permissões são concedido gratuitamente pela Elsevier enquanto o centro de recursos COVID-19 permanece ativo.

Listas de conteúdos disponíveis em [ScienceDirect](#)

Jornal Internacional de Agentes Antimicrobianos

página inicial da revista: www.elsevier.com/locate/ijantimicag

Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID-19: resultados de um ensaio clínico aberto e não randomizado ^ÿ

Philippe Gautret ^{a,b,\$}, Jean-Christophe Lagier ^{a,c,\$}, Philippe Parola ^{a,b}, Van Thuan Hoanga ^{b,d},
Linha Meddeba ^e, Morgane Mailhe ^e, Bárbara Doudier ^e, Johan Courjone ^{f,g},
Valérie Giordanengo ^h, Vera Esteves Vieira ^a, Hervé Tissot Dupont ^{uma,c}, Stéphane Honoré ^{i,j},
Philippe Colson ^{a,c}, Eric Chabrière ^{a,c}, Bernard La Scolaa ^{a,c}, Jean-Marc Rolain ^{a,c},
Philippe Brouqui ^{a,c}, Didier Raoult ^{a,c,ÿ}

^a IHU-Méditerranée Infection, Marselha, França

^b Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marselha, França

^c Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, Marselha, França

^d Thai Binh University of Medicine and Pharmacy, Thai Binh, Vietnã

^e Infectiologie, Hôpital de l'Archet, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, França

^f Université Côte d'Azur, Nice, França

^g U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, C3M, Virulence Microbienne et Signalisation Inflammatoire, INSERM, Nice, França

^h Departamento de Virologia, Centro Biológico e Patológico, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 06200 Nice, França

ⁱ Service Pharmacie, Hôpital Timone, AP-HM, Marselha, França

^j Laboratoire de Pharmacie Clinique, Aix Marseille Université, Marselha, França

informações do artigo

Editor: Dr.

Palavras-chave:

2019-nCoV

SARS-CoV-2

COVID 19

Hidroxicloroquina

Azitromicina

Ensaio clínico

abstrato

Antecedentes: Descobriu-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina são eficientes no SARS-CoV-2, e relatado como eficiente em pacientes chineses com COV-19. Avaliamos o efeito da hidroxicloroquina sobre cargas virais respiratórias.

Pacientes e métodos: Pacientes franceses confirmados com COVID-19 foram incluídos em um protocolo de braço único do início de março a 16 de março, para receber 600mg de hidroxicloroquina diariamente e sua carga viral em swabs nasofaríngeos foram testados diariamente em ambiente hospitalar. Dependendo da sua apresentação clínica, azitromicina foi adicionada ao tratamento. Pacientes não tratados de outro centro e casos que recusaram o protocolo foram incluídos como controles negativos. A presença e ausência de vírus no Dia 6 pós-inclusão foi considerado o ponto final.

Resultados: Seis pacientes eram assintomáticos, 22 apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório superior e oito apresentava sintomas de infecção do trato respiratório inferior.

Vinte casos foram tratados neste estudo e mostraram uma redução significativa do transporte viral em Inclusão pós-D6 em comparação com controles e duração média de transporte muito menor do que a relatada na literatura para pacientes não tratados. A azitromicina adicionada à hidroxicloroquina foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus.

Conclusão: Apesar do pequeno tamanho da amostra, nossa pesquisa mostra que o tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução/desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.

© 2020 Publicado por Elsevier BV

1. Introdução

No final de dezembro de 2019, um surto de uma doença emergente (COVID-19) devido a um novo coronavírus (mais tarde denominado SARS-CoV-2) começou em Wuhan, China e se espalhou rapidamente na China e no exterior [1,2]. A OMS declarou a **epidemia de COVID-19 como uma pandemia em 12 de março de 2020** [3]. De acordo com um estudo chinês recente,

^ÿ Dado o seu papel como Editor-Chefe desta revista, Jean Marc Rolain não esteve envolvido na revisão por pares deste artigo e não tem acesso a informações relativas à sua revisão por pares. A total responsabilidade pelo processo de revisão por pares deste artigo foi delegada a PR Hsueh.

^ÿ Autor correspondente.

Endereço de e-mail: Didier.raoult@gmail.com (D. Raoult).

^{\$} trabalho igual

cerca de 80% dos pacientes apresentam doença leve e o quadro geral a taxa de letalidade é de cerca de 2,3%, mas chega a 8,0% em pacientes com idade 70 a 79 anos e 14,8% naqueles com idade ≥80 anos [4]. No entanto, há provavelmente um número importante de portadores assintomáticos na população e, portanto, a taxa de mortalidade está provavelmente sobrestimada. A França enfrenta agora a onda da COVID-19 com mais de 4.500 casos, em 14 de março de 2020 [5]. Assim, existe uma necessidade urgente de um tratamento eficaz para tratar pacientes sintomáticos, mas também para diminuir a duração do transporte do vírus, a fim de limitar a transmissão na comunidade. Entre os candidatos medicamentos para tratar a COVID-19, o reposicionamento de medicamentos antigos para uso como tratamento antiviral é uma estratégia interessante porque o conhecimento sobre perfil de segurança, efeitos colaterais, posologia e interações medicamentosas estão bem conhecido [6,7].

Um artigo recente relatou um efeito inibidor do remdesivir (um novo medicamento antiviral) e cloroquina (um antigo medicamento antimalárico) em o crescimento do SARS-CoV-2 *in vitro*, [8] e um ensaio clínico inicial realizado em pacientes chineses com COVID-19, mostrou que a cloroquina teve um efeito significativo, tanto em termos de resultado clínico quanto de depuração viral, quando comparado aos grupos controles [9,10]. chineses especialistas recomendam que pacientes com diagnóstico de doença leve, moderada e casos graves de pneumonia por COVID-19 e sem contraindicações à cloroquina, ser tratados com 500 mg de cloroquina duas vezes por dia durante dez dias [11].

A hidroxicloroquina (um análogo da cloroquina) foi demonstrou ter uma atividade anti-SARS-CoV *in vitro* [12]. O perfil de segurança clínica da hidroxicloroquina é melhor que o da cloroquina (durante uso prolongado) e permite uma dose diária mais elevada [13] e tem menos preocupações em relação às interações medicamentosas [14]. A nossa equipa tem uma experiência muito abrangente (mais de 20 anos) em tratar com sucesso pacientes com doenças crônicas causadas por bactérias intracelulares (febre Q devido a *Coxiella burnetii* e doença de Whipple devido a *Tropheryma whippelii*) com tratamento de longo prazo com hidroxicloroquina (600 mg/dia por 12 a 18 meses) [15,16]. Nós portanto, começou a realizar um ensaio clínico com o objetivo de avaliar a efeito da hidroxicloroquina em pacientes infectados por SARS-CoV-2 após aprovação do Ministério da Saúde francês. Neste relatório nós descrever nossos primeiros resultados, com foco em dados virológicos em pacientes recebendo hidroxicloroquina em comparação com um grupo controle.

2. População e Métodos do Estudo

2.1. Contexto

Este estudo em andamento é coordenado pelo Instituto Hospitalar Universitário Méditerranée Infection, em Marselha. Pacientes que foram propuseram um tratamento com hidroxicloroquina foram recrutados e gerido no centro de Marselha. Os controles sem tratamento com hidroxicloroquina foram recrutados nos centros de Marselha, Nice, Avignon e Briançon, todos localizados no sul da França.

2.2. Pacientes

POPULAÇÃO

Foram incluídos **pacientes hospitalizados com COVID-19** confirmado neste estudo se preenchessem dois critérios primários: i) idade >12 anos; ii) Transporte de SARS-CoV-2 documentado por PCR em amostra nasofaríngea na admissão, independentemente do seu estado clínico.

Os pacientes foram excluídos se tivessem alergia conhecida à hidroxicloroquina ou cloroquina ou tivessem outra contraindicação conhecida ao tratamento com o medicamento do estudo, incluindo retinopatia, G6PD. deficiência e prolongamento do intervalo QT. Foram excluídas pacientes lactantes e gestantes com base na declaração e teste de gravidez resultados quando necessário.

2.3. Consentimento informado

Antes de serem incluídos no estudo, os pacientes que atendem à inclusão critérios tiveram que dar seu consentimento para participar do estudo. O consentimento informado e assinado por escrito foi obtido de participantes adultos (≥ 18 anos) ou dos pais ou responsáveis legais de menores (<18 anos). Um documento informativo que indique claramente os riscos e os benefícios associados à participação no estudo foram dado a cada paciente. Os pacientes receberam informações sobre seus estado clínico durante o atendimento, independentemente de participarem no estudo ou não. Quanto à identificação do paciente, um número de estudo foi atribuído sequencialmente aos participantes incluídos, de acordo com ao intervalo de números de pacientes alocados para cada centro de estudo. O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes de boas práticas clínicas do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), o Declaração de Helsinque e procedimentos operacionais padrão aplicáveis.

O protocolo, apêndices e qualquer outra documentação relevante foram submetidos à Agência Nacional Francesa para Segurança de Medicamentos (ANSM) (2020-000890-25) e ao Comitê de Ética Francês (CPP Ile de France) (20.02.28.99113) para revisão e foram aprovados em 5 e 6 de março de 2020, respectivamente. Este ensaio está registrado na UE Registro de Ensaio Clínicos com número 2020-000890-25.

2.4. Procedimento

Os pacientes foram atendidos no início do estudo para inscrição, dados iniciais coleta e tratamento no dia 0 e novamente para acompanhamento diário durante um período de 14 dias. Diariamente, os pacientes recebiam um exame clínico padronizado e, quando possível, era coletada uma amostra da nasofaringe. Todos os dados clínicos foram coletados por meio de questionários padronizados. Todos os pacientes do Marselha

centro foram propostos sulfato de hidroxicloroquina oral 200 mg, três vezes por dia durante dez dias (nesta fase preliminar, não inscrevemos crianças no grupo de tratamento com base em dados que indicam que as crianças desenvolvem sintomas leves de COVID-19 [4]). Os pacientes que recusaram o tratamento ou tiveram critérios de exclusão serviram como controles no centro de Marselha. Pacientes em outros centros não receberam hidroxicloroquina e serviram como controles. O tratamento sintomático e antibióticos como medida para prevenir a superinfecção bacteriana foram fornecidos pelos investigadores com base no julgamento clínico. A hidroxicloroquina foi fornecido pela Farmácia Nacional da França em nominativos demanda.

2.5. Classificação clínica

Os pacientes foram agrupados em três categorias: **assintomáticos, com infecção do trato respiratório superior (IVAS) quando apresentavam rinite, faringite ou febre baixa isolada e mialgia, e pacientes inferiores.** infecções do trato respiratório (ITRI) quando apresentam sintomas de pneumonia ou bronquite.

2.6. Ensaio PCR

O RNA do SARS-CoV-2 foi avaliado por método reverso em tempo real transcrição-PCR [17].

2.7. Dosagem de hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina nativa foi administrada em pacientes amostras de soro por UHPLC-UV usando um protocolo descrito anteriormente [18]. O pico do cromatograma em um tempo de retenção de 1,05 min corresponde ao metabólito da hidroxicloroquina. A concentração sérica deste metabólito é deduzida da absorção de UV, como

tabela 1

Características da população estudada.

	Anos de idade)		Sexo masculino		Estado clínico		Tempo entre o início de sintomas e inclusão (dias)				
	Média ± DP t	valor p n (%)	valor p	IVAS assintomática	LRTI	valor p	Média ± DP t	valor p			
Hidroxicloroquina pacientes tratados (N=20)	51,2 ± 18,7 -1,95	0,06	9 (45,0)	0,65	2 (10,0)	12 (60,0)	6 (30,0)	0,30	4,1±2,6	-0,15	0,88
Pacientes de controle (N=16)	37,3±24,0		6 (37,5)		4 (25,0)	10 (62,5)	2 (12,5)		3,9±2,8		
Todos os pacientes (36)	45,1±22,0		15 (41,7)		6 (16,7)	22 (61,1)	8 (22,2)		4,0±2,6		

IVAS: infecção respiratória do trato superior, ITRI: infecção respiratória do trato inferior

para concentração de hidroxiquina. A consideração de ambas as concentrações fornece uma estimativa da hidroxiquina sérica inicial concentração.

2.8. Cultura

Para todos os pacientes, 500 µL do líquido coletado de o swab nasofaríngeo foi passado através de um tubo de 0,22 µm filtro centrífugo de tamanho de poro (Merck millipore, Darmstadt, Alemanha), depois foram inoculados em poços de microplacas de cultura de 96 poços, dos quais 4 poços continham células Vero E6 (ATCC CRL-1586) em meio de cultura Mínimo Essencial com 4% de soro fetal de vitelo e 1% de glutamina. Após centrifugação a 4.000 g, as microplacas foram incubadas a 37°C. Pratos foram observados diariamente para evidência de efeito citopatogênico. A detecção presumível do vírus no sobrenadante foi feito usando SU5000 SEM (Hitachi) e depois confirmado por RT-PCR.

2.9. Resultado

O objetivo primário foi a depuração virológica no dia 6 após a inclusão. Os desfechos secundários foram depuração virológica ao longo do momento do período do estudo e acompanhamento clínico (temperatura corporal, frequência respiratória, tempo de internação e mortalidade) e ocorrência de efeitos colaterais.

2.10. Estatísticas

Só conseguiram 36.

Assumindo uma eficácia de 50% da hidroxiquina na redução da carga viral no dia 7, poder de 85%, taxa de erro tipo I de 5% e 10% perda de acompanhamento, calculamos que um total de 48 pacientes com COVID-19 (ou seja, 24 casos no grupo hidroxiquina e 24 no grupo grupo controle) seriam necessários para a análise (Fleiss com CC). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo qui-quadrado de Pearson ou Testes exatos de Fisher como variáveis categóricas, conforme apropriado. Significa dos dados quantitativos foram comparados pelo teste t de Student. Análises foram realizados no Stata versão 14.2.

3. Resultados (resultados detalhados estão disponíveis em suplemento Tabela 1)

3.1. Demografia e apresentação clínica

Inscrevemos 36 dos 42 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão neste estudo que teve pelo menos seis dias de acompanhamento no momento da presente análise. Um total de 26 pacientes receberam hidroxiquina e 16 eram pacientes controle. Seis pacientes tratados com hidroxiquina foram perdidos durante o acompanhamento da pesquisa devido à interrupção precoce do tratamento. As razões são as seguintes: três pacientes foram transferidos para unidade de terapia intensiva, incluindo

um transferido no dia 2 pós-inclusão que foi positivo para PCR em dia 1, um transferido no dia 3 pós-inclusão que foi positivo para PCR nos dias 1-2 e um transferido no dia 4 pós-inclusão que foi PCR positivo no dia 1 e no dia 3; um paciente morreu no dia 3 após inclusão e foi PCR negativo no dia 2; um paciente decidiu deixou o hospital no dia 3 pós-inclusão e foi PCR negativo nos dias 1-2; finalmente, um paciente interrompeu o tratamento no dia 3 pós-inclusão por causa de náusea e foi positivo para PCR nos dias 1-2-3. Os resultados aqui apresentados são, portanto, os de 36 pacientes (20 pacientes tratados com hidroxiquina e 16 pacientes controle). Nenhum dos pacientes controle foi perdido durante o acompanhamento. Básico dados demográficos e estado clínico são apresentados na Tabela 1. No geral, 15 pacientes eram do sexo masculino (41,7%), com média de idade de 45,1 anos. O proporção de pacientes assintomáticos foi de 16,7%, a de pacientes com sintomas de IVAS foi de 61,1% e a dos pacientes com ITRI sintomas foi de 22,2%. Todos os pacientes com sintomas de ITRI tiveram pneumonia confirmada pelo CTScan. Pacientes tratados com hidroxiquina eram mais velhos que os pacientes controle (51,2 anos vs. 37,3 anos). Não diferença significativa foi observada entre pacientes tratados com hidroxiquina e pacientes controle em relação ao sexo, estado clínico e duração dos sintomas antes da inclusão (Tabela 1). Entre os pacientes tratados com hidroxiquina, seis pacientes receberam azitromicina (500 mg no dia 1 seguido de 250 mg por dia durante os próximos quatro dias) para prevenir superinfecção bacteriana e foram mantidos sob controle eletrocardiográfico diário. Acompanhamento clínico e ocorrência de efeitos colaterais serão descritos em outro artigo no final do julgamento.

3.2. Dosagem de hidroxiquina

A concentração sérica média de hidroxiquina foi de 0,46 µg/ml±0,2 (N=20).

3.3. Efeito da hidroxiquina na carga viral

A proporção de pacientes que tiveram resultados negativos de PCR em amostras nasofaríngeas diferiu significativamente entre pacientes tratados e controles nos dias 3-4-5 e 6 pós-inclusão (Tabela 2). No dia 6 pós-inclusão, 70% dos pacientes tratados com hidroxiquina foram curados virologicamente em comparação com 12,5% no grupo de controle (p= 0,001).

Ao comparar o efeito do tratamento com hidroxiquina como medicamento único e o efeito da hidroxiquina e azitromicina em combinação, a proporção de pacientes que tiveram resultados negativos de PCR em amostras nasofaríngeas foram significativamente diferente entre os dois grupos nos dias 3-4-5 e 6 pós-inclusão (Tabela 3). No dia 6 pós-inclusão, 100% dos pacientes tratados com uma combinação de hidroxiquina e azitromicina foram curados virologicamente em comparação com 57,1% dos pacientes tratados apenas com hidroxiquina e 12,5% no grupo controle (p<0,001).

mesa 2

Proporção de pacientes com cura virológica (PCR nasofaríngeo negativo) por dia, em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina e em pacientes controle com COVID-19.

	Inclusão pós-dia 3			Inclusão pós-dia 4			Inclusão de postagem do dia 5			Inclusão pós-dia 6		
	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p
Hidroxicloroquina pacientes tratados (N=20)	20/10	50,0	0,005	20/12	60,0	0,04	13/20	65,0	0,006	14/20	70,0	0,001
Pacientes de controle (N=16)	16/01	6,3		16/04	25,0		16/03	18,8		16/02	12,5	

pacientes de controle de outros centros que não Marselha não foram submetidos a amostragem diária, mas foram amostrados em dias alternados na maioria dos casos, foram considerados positivos para PCR quando realmente positivo no(s) dia(s) anterior(es) e no(s) dia(s) seguinte(s) ao(s) dia(s) com dados faltantes.

Tabela 3

Proporção de pacientes com cura virológica (PCR nasofaríngeo negativo) por dia, em pacientes com COVID-19 tratados apenas com hidroxicloroquina, em pacientes com COVID-19 tratados com combinação de hidroxicloroquina e azitromicina e em pacientes controle com COVID-19.

	Inclusão pós-dia 3			Inclusão pós-dia 4			Inclusão de postagem do dia 5			Inclusão pós-dia 6		
	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p	Número de negativo pacientes/total número de pacientes	%	valor p
Pacientes de controle	16/01	6,3	0,002	16/04	25,0	0,05	16/03	18,8	0,002	16/02	12,5	<0,001
Hidroxicloroquina apenas tratamento	14/05	35,7		14/07	50,0		14/07	50,0		14/08	57,1	
Hidroxicloroquina e azitromicina tratamento combinado	5/6	83,3		5/6	83,3		6/6	100		6/6	100	

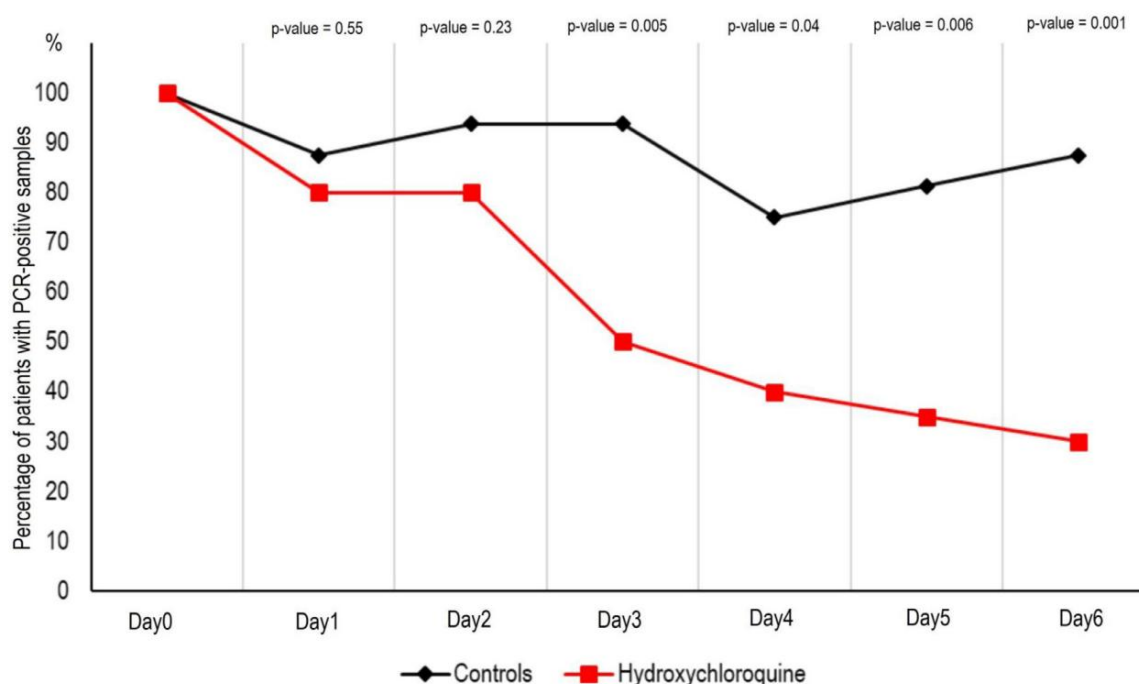


Figura 1. Porcentagem de pacientes com amostras de nasofaringe positivas para PCR desde a inclusão até o dia 6 pós-inclusão em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina e em Pacientes de controle COVID-19.

Estes resultados estão resumidos nas [Figs. 1 e 2](#). O efeito da droga foi significativamente maior em pacientes com sintomas de IVAS e ITRI, assim como comparado aos pacientes assintomáticos com $p < 0,05$ (dados não mostrados).

É digno de nota que um paciente que ainda era positivo no PCR no dia 6- após a inclusão apenas no tratamento com hidroxicloroquina, recebeu

azitromicina além de hidroxicloroquina no dia 8 após a inclusão e curou sua infecção no dia 9 após a inclusão. Em contraste, um dos pacientes em uso de hidroxicloroquina e azitromicina combinação que testou negativo no dia 6 pós-inclusão foi testada positivo em título baixo no dia 8 pós-inclusão.

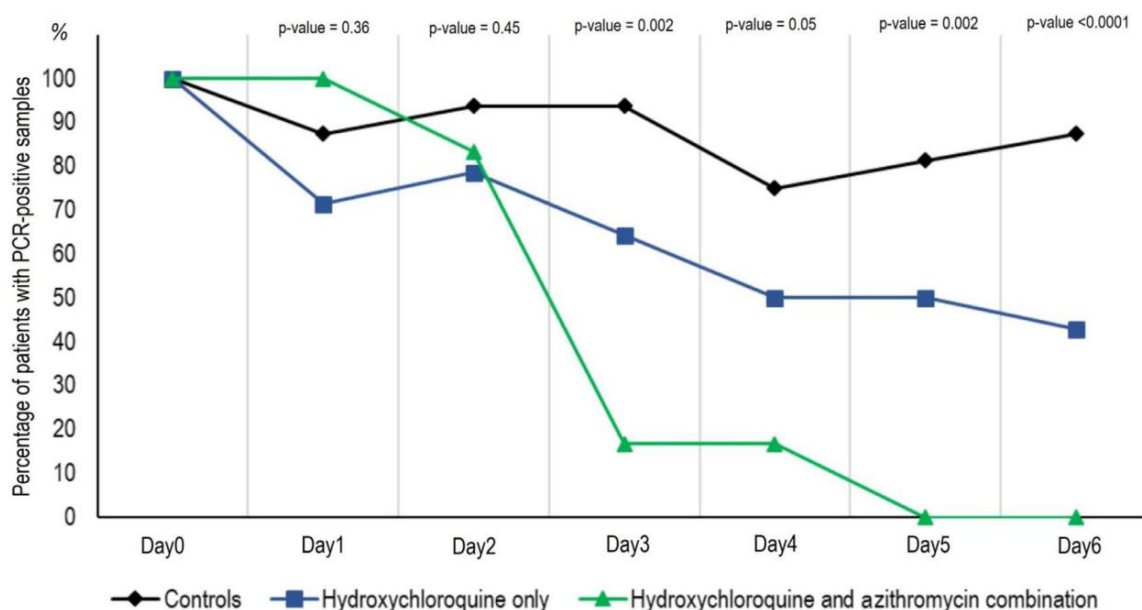


Figura 2. Porcentagem de pacientes com amostras de nasofaringe positivas para PCR desde a inclusão até o dia 6 pós-inclusão em pacientes com COVID-19 tratados apenas com hidroxiquinona, em pacientes com COVID-19 tratados com combinação de hidroxiquinona e azitromicina e em pacientes controle com COVID-19.

3.4. Culturas

Poderíamos isolar o SARS-CoV-2 em 19 das 25 amostras clínicas dos pacientes.

4. Discussão

Por razões éticas e porque os nossos primeiros resultados são tão significativos e evidentes, decidimos partilhar as nossas descobertas com a comunidade médica, dada a necessidade urgente de um medicamento eficaz contra SARS-CoV-2 no atual contexto pandêmico.

Mostramos aqui que a hidroxiquinona é eficiente na eliminação transporte nasofaríngeo viral de SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 em apenas três a seis dias, na maioria dos pacientes. Uma diferença significativa foi observada entre os pacientes tratados com hidroxiquinona e controles a partir do dia 3 pós-inclusão. Esses resultados são de grande importância porque um artigo recente mostrou que o a duração média da eliminação viral em pacientes que sofrem de COVID-19 na China foi de 20 dias (até 37 dias para a duração mais longa) [19].

Muito recentemente, uma equipa chinesa publicou os resultados de um estudo demonstrando que a cloroquina e a hidroxiquinona inibem SARS-CoV-2 *in vitro* com hidroxiquinona ($EC_{50}=0,72\% \mu M$) considerado mais potente que a cloroquina ($EC_{50} = 5,47\% \mu M$) [14]. Estes resultados *in vitro* corroboram nossos resultados clínicos. O alvo os valores indicados neste artigo [14] foram alcançados em nossos experimentos. O perfil de toxicidade dose-dependente mais seguro da hidroxiquinona em humanos, comparado ao da cloroquina [13], permite o uso de doses clínicas de hidroxiquinona que estarão acima de sua CE_{50} observado *in vitro* [14].

Nossos resultados preliminares também sugerem um efeito sinérgico da combinação de hidroxiquinona e azitromicina. A azitromicina demonstrou ser ativa *in vitro* contra o Zika e Vírus Ebola [20-22] e para prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrado a pacientes que sofrem de infecção viral [23]. Esta descoberta deve ser mais explorada para saber se um a combinação é mais eficaz, especialmente em casos graves. Especulado risco potencial de prolongamento grave do intervalo QT induzido pela associação dos dois medicamentos ainda não foi estabelecida, mas deve ser considerada. Quanto a cada tratamento, o custo-benefício do risco deve

ser avaliado individualmente. Mais estudos sobre esta combinação são necessária, uma vez que tal combinação pode atuar como terapia antiviral contra SARS-CoV-2 e prevenir superinfecções bacterianas.

A causa do fracasso do tratamento com hidroxiquinona deve ser investigado testando as cepas isoladas de SARS-CoV-2 do não respondentes e analisando seu genoma, e analisando o fatores do hospedeiro que podem estar associados ao metabolismo da hidroxiquinona. A existência de falha da hidroxiquinona em dois pacientes (mãe e filho) é mais sugestivo do último mecanismo de resistência.

Tais resultados são promissores e abrem a possibilidade de uma estratégia internacional aos decisores para combater este vírus viral emergente. infecção em tempo real, mesmo que outras estratégias e pesquisas, incluindo o desenvolvimento de vacinas, também possam ser eficazes, mas apenas no futuro. Portanto, recomendamos que os pacientes com COVID-19 sejam tratados com hidroxiquinona e azitromicina para curar a infecção e limitar a transmissão do vírus a outras pessoas, a fim de conter a propagação da COVID-19 no mundo. Outros trabalhos também são necessários para determinar se esses compostos podem ser úteis como quimioprofilaxia para prevenir a transmissão do vírus, especialmente para profissionais de saúde. Nosso estudo tem algumas limitações incluindo um pequeno tamanho de amostra, acompanhamento limitado dos resultados em longo prazo e abandono de seis pacientes do estudo, no entanto, no contexto atual, acreditamos que nossos resultados devem ser compartilhados com o comunidade científica.

Reconhecimentos

Agradecemos a Céline Boschi, Stéphanie Branger, Véronique Filosa, Géraldine Gonfrier, Nadège Palmero, Magali Richez e todo o pessoal clínico, técnico e paramédico das unidades de internação e laboratórios pelo seu apoio neste contexto difícil.

Declarações

Financiamento: Este trabalho foi apoiado pelo Governo Francês no âmbito do «Investissements d'avenir» (Investimentos para o Futuro) programa gerido pela Agence Nationale de la Recherche (ANR).

fr: Agência Nacional de Pesquisa), (referência: Méditerranée Infec-tion 10-IAHU-03).

Interesses conflitantes: Nenhum declarado.

Aprovação Ética: Comitê de Ética Francês (CPP Ile de France) (20.02.28.99113).

Material suplementar

Material suplementar associado a este artigo pode ser encontrado, na versão online, em [doi:10.1016/j.jantimicag.2020.105949](https://doi.org/10.1016/j.jantimicag.2020.105949).

Referências

[1] Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e doença por coronavírus 2019 (COVID-19): A epidemia e os desafios. *Agentes antimicrobianos Int J* 2020 17 de fevereiro: 105924 [Epub antes da impressão]. [doi:10.1016/j.jantimicag.2020.105924](https://doi.org/10.1016/j.jantimicag.2020.105924).

[2] Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. Uma revisão do novo coronavírus de 2019 (COVID-19) com base em evidências atuais". *Agentes Antimicrobianos Int J* 2020 [Epub diante da impressão].

[3] Discurso de abertura do Diretor-Geral da OMS na coletiva de imprensa sobre COVID-19 - 11 de março de 2020. [https://www.who.int/dg/speeches/detail/quem-diretor-geral-s-observações-de-abertura-no-briefing-de-mídia-sobre-covid-19 --- 11 de março de 2020]

[4] Wu Z, McGoogan JM. Características e lições importantes do surto da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) na China: resumo de um relatório de 72.314 casos do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças. *JAMA* 2020, 24 de fevereiro [Epub antes da impressão]. [doi:10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).

[5] Santé Publique Infection França. vírus (SARS-CoV-2), França et novo Coron- COVID-19, //www.santepubliquefrance.fr/ França et Monde [https://maladies-et-traumatismes/doenças-e-infecções-respiratórias/infeção-por-coronavírus/artigos/infeção-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde]

[6] Colson P, Rolain JM, Raoult D. Cloroquina para o novo coronavírus de 2019 SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents* 2020 15 de fevereiro: 105923 [Epub antes de imprimir]. [doi:10.1016/j.jantimicag.2020.105923](https://doi.org/10.1016/j.jantimicag.2020.105923).

[7] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Cloroquina e hidroxicloroquina como armas disponíveis para combater a COVID-19. *Agentes Antimicrobianos Int J* 2020 [Epub antes da impressão].

[8] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir e cloroquina inibem efetivamente o novo coronavírus recentemente surgido (2019-nCoV) em vitro. *Célula Res* 2020:10–0282.

[9] Gao J, Tian Z, Yang X. Avanço: O fosfato de cloroquina demonstrou eficácia aparente no tratamento da pneumonia associada à COVID-19 em estudos clínicos. *Biosci Trends* 2020, 19 de fevereiro [Epub antes da impressão]. [doi:10.5582/bst.2020.01047](https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047).

[10] Registro Chinês de Ensaios Clínicos. <http://www.chictr.org.cn/searchproj.aspx?title=%E6%B0%AF%E5%96%B9&officialname=&subjectid=&secondaryid=&applier=&studyleader=ðicalcommitteesanction=&sponsor=&studyailment=&studyailmentcode=&studytype=0&studiesage=0&studydesign=0&minstudyexecutetime=&maxstudyexecutetime=&recruitmentstatus=0&gênero=0&agreetosign=&secsponsor=®no=®status=0&país=&province=&city=&institution=&institutionlevel=&measure=&intercode=&sourceofspends=&createyear=0&isuploadrf=&whetherpublic=&btngo=btn&verifycode=&page=1>.

[11] Grupo de colaboração multicêntrico do Departamento de Ciência e Tecnologia da Província de Guangdong e Comissão de Saúde da Província de Guangdong para cloroquina no tratamento da pneumonia pelo novo coronavírus Consenso de especialistas sobre fosfato de cloroquina para o tratamento da pneumonia pelo novo coronavírus]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020 12 de março; [doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009).

[12] Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design e síntese de derivados de hidroxiferroquina com atividades antimaláricas e antivirais. 49:2845–9.

[13] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF Academia Americana de Oftalmologia. Recomendações sobre triagem para cloroquina e Retinopatia por Hidroxicloroquina (Revisão de 2016). *Oftalmologia junho* 2016;123(6):1386–94 Epub 2016, 16 de março. [doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058).

[14] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. Atividade Antiviral In Vitro e Projeção de Desenho de Dosagem Otimizada de Hidroxicloroquina para o Tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 9 de março pii: ciaa237[Epub antes da impressão]. [doi:10.1093/cid/ciaa237](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237).

[15] Raoult D, Houpiqian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Tratamento da endocardite por febre Q: comparação de 2 regimes contendo doxiciclina e ofloxacina ou hidroxicloroquina. *Arch Intern Med* 1999 Janeiro 25;159(2):167–73.

[16] Lagier JC, doença de Raoult D. Whipple e infecções por *Tropheryma whipplei* : quando suspeitar deles e como diagnosticá-los e tratá-los. *Curr Opin Infect Dis* Dec 2018;31(6):463–70 [x] Consenso de especialistas sobre fosfato de cloroquina para o tratamento da pneumonia pelo novo coronavírus. *Zhonghua Jie Ele Ele Hu Xi Za Zhi*. 12 de março de 2020;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009. [doi:10.1097/QCO.0000000000000489](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000489).

[17] Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M, e outros. Diagnóstico viral rápido e tratamento ambulatorial de suspeitas Casos de COVID-19 apresentados no hospital de referência para doenças infecciosas em Marselha, França. - 31 de janeiro a 1º de março de 2020: Um instantâneo do vírus respiratório. *Travel Med Infect Dis* 2020 [Epub antes da impressão].

[18] Armstrong N, Richez M, Raoult D, Chabriere E. Análise simultânea de UHPLC-UV de hidroxicloroquina, minociclina e doxiciclina a partir de amostras de soro para o monitoramento terapêutico de medicamentos para febre Q e doença de Whipple. *J. Cromatogr. Analista B. Tecnologia. Biomédica. Ciência da Vida*. 2017;1060:166–72.

[19] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Curso clínico e fatores de risco para mortalidade de pacientes adultos internados com COVID-19 em Wuhan, China: uma retrospectiva estudo de coorte. *Lancet* 2020, 11 de março, pii: S0140-6736(20)30566-3[Epub antes de imprimir]. [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

[20] Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, e outros. Tropismo celular do vírus Zika no cérebro humano em desenvolvimento e inibição por azitromicina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 13 de dezembro; 2016, 29 de novembro.

[21] Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, Kolokoltsov A, et al. Avaliação de inibidores do vírus Ebola para reaproveitamento de drogas. *ACS Infect Dis* 2015 10 de julho;1(7):317–26 Epub 2015 11 de maio . [doi:10.1021/acscinfecdis.5b00030](https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.5b00030).

[22] Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. A azitromicina inibe a replicação do vírus Zika. *J Antivirais Antirretrovirais* 2018;10(1):6–11. [doi:10.4172/1948-5964.1000173](https://doi.org/10.4172/1948-5964.1000173).

[23] Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Administração precoce de azitromicina e prevenção de doenças graves do trato respiratório inferior em crianças pré-escolares com história de tais doenças: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2015 17 de novembro;314(19):2034–44. [doi:10.1001/jama.2015.13896](https://doi.org/10.1001/jama.2015.13896).