

Novos sistemas de delivery, uso tecnológico e reposicionamento da cloroquina e hidroxiclороquina: Uma revisão integrativa

New drug delivery systems, technological use and repositioning of chloroquine and hydroxychloroquine: An integrative review

Nuevos sistemas de liberación de medicamentos uso tecnológico y reposicionamiento de cloroquina e hidroxiclороquina: Una revisión integradora

Recebido: 27/05/2021 | Revisado: 06/06/2021 | Aceito: 08/06/2021 | Publicado: 22/06/2021

Camila dos Reis Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0537-5907>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: camilareisoliveira@gmail.com

Joedna Cavalcante Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-0337>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: joednacp@gmail.com

Lucas Vaz de Castro Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-6679>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: lucasvazcas@gmail.com

André Luis Menezes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4438-6203>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: aluismenezes@yahoo.com.br

Resumo

Cloroquina (CQ) e Hidroxiclороquina (HCQ) têm sido utilizadas historicamente para tratar diversas afecções que divergem da sua indicação médica original. Além do uso como antimaláricos, esses medicamentos são empregados na farmacoterapia de distúrbios autoimunes e recentemente ganharam atenção devido às evidências *in silico* e *in vitro* da atividade contra o SARS-CoV-2, fato que impulsionou sua utilização no tratamento da COVID-19 de forma precipitada. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo destacar os avanços das pesquisas relacionadas ao reposicionamento e uso como adjuvante da CQ e HCQ na terapia de outras patologias, assim como o desenvolvimento de novos sistemas de liberação para esses fármacos. Para isso, realizou-se uma busca nas bases de dados PubMed, Science Direct e Web of Science com os descritores chloroquine; hydroxychloroquine; formulation e repositioning. Foram incluídos na revisão artigos publicados na língua inglesa no período de 2010 a 2020 que apresentaram CQ e/ou HCQ no tratamento de doenças ou como componentes de formulações e sistema de distribuição. Obtiveram-se 788 artigos, dos quais 69 foram incluídos no estudo após refinamento da busca e triagem. Estes artigos foram categorizados, de acordo com o emprego tecnológico ou clínico da CQ e HCQ, em 4 grupos temáticos: malária; terapia gênica; terapia anticâncer e doenças de base imunológica. Sendo assim, além de estudos referentes ao reposicionamento dos fármacos, destacaram-se os artigos com propostas de novas formulações e/ou sistemas de entrega voltadas para doenças já tratadas com tais moléculas, mas com foco em superar mecanismos de resistência terapêutica.

Palavras-chave: Sistema de delivery; Cloroquina; Hidroxiclороquina; Reposicionamento; Malária; Terapia gênica; Câncer.

Abstract

Chloroquine (CQ) and Hydroxychloroquine (HCQ) have been used historically to treat various conditions that differ from their original medical indication. In addition to their use as antimalarials, these drugs are used to treat autoimmune disorders and have recently gained attention due to *in silico* and *in vitro* evidence of their activity against SARS-CoV-2, a fact that has boosted their use rushedly in the treatment of COVID-19. The present study aimed to highlight the advances in research related to the repositioning of CQ and HCQ, their use as adjuvant therapy for treating other pathologies, and the development of new drug delivery systems. A search was performed in PubMed, Science Direct, and Web of Science using the keywords chloroquine, hydroxychloroquine, formulation and repositioning. Articles published in English from 2010 to 2020 that presented CQ or HCQ in the treatment of diseases or as components of formulations and distribution systems were included in the review. We obtained 788 articles, of which 69 were included in the study after screening and refining the search. According to the technological or clinical use of CQ and HCQ, these

articles were categorized into four thematic groups: malaria, gene therapy, anticancer therapy, and immune-based diseases. In addition to studies on drug repositioning, we can highlight the articles with proposals for new formulations and drug delivery systems for conditions already treated with such molecules, with a particular focus on overcoming mechanisms of therapeutic resistance.

Keywords: Drug delivery system; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Repositioning; Malaria; Gene therapy; Anticancer therapy.

Resumen

La cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ) se han utilizado históricamente para tratar diversas afecciones que difieren de su indicación médica original. Además de su uso como antipalúdicos, estos medicamentos se utilizan para tratar trastornos autoinmunes y recientemente han llamado la atención debido a la evidencia *in silico* e *in vitro* de su actividad contra el SARS-CoV-2, hecho que ha impulsado su uso de forma apresurada en el tratamiento de COVID-19. El presente estudio tuvo como objetivo destacar los avances en la investigación relacionados con el reposicionamiento de CQ y HCQ, su uso como terapia adyuvante para el tratamiento de otras patologías y el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos. Se realizó una búsqueda en PubMed, Science Direct y Web of Science utilizando las palabras clave chloroquine, hydroxychloroquine, formulation y repositioning. Se incluyeron en la revisión artículos publicados en inglés de 2010 a 2020 que presentaban CQ o HCQ en el tratamiento de enfermedades o como componentes de formulaciones y sistemas de distribución. Se han obtenido 788 artículos, de los cuales 69 se incluyeron en el estudio después del refinamiento de la búsqueda y clasificación. Según el uso tecnológico o clínico de CQ y HCQ, estos artículos se categorizaron en cuatro grupos temáticos: malaria, terapia génica, terapia contra el cáncer y enfermedades de base inmunitaria. Además de los estudios sobre reposicionamiento de fármacos, podemos destacar los artículos con propuestas de nuevas formulaciones y sistemas de liberación de fármacos para patologías ya tratadas con este tipo de moléculas, con especial énfasis en la superación de los mecanismos de resistencia terapéutica.

Palabras clave: Sistemas de liberación de fármacos; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Malaria; Terapia génica; Terapia contra el cáncer.

1. Introdução

O estabelecimento da pandemia de doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) no ano de 2020 e suas consequências devastadoras deram início a uma corrida mundial para a definição de um tratamento eficaz e seguro em tempo hábil contra a COVID-19. Para isso, diversos fármacos, disponíveis comercialmente ou aprovados em estágios iniciais dos ensaios clínicos e com potencial antiviral, tornaram-se candidatos para testes de eficácia contra o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico da COVID-19, através da estratégia de reposicionamento de fármacos, (Bibi et al., 2020; Singh et al., 2020; Tripathi et al., 2020).

Após a obtenção de resultados favoráveis em estudos *in silico* e *in vitro*, a cloroquina (CQ) e sua análoga hidroxicloroquina (HCQ) começaram a ser utilizadas no tratamento da COVID-19, mesmo na ausência de evidências científicas mais robustas de eficácia devido ao caráter emergencial da pandemia (Cassidy et al., 2020; Serafin et al., 2020). No entanto, posteriormente, estudos controlados e randomizados apontaram a ausência de benefícios clínicos do uso de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19 (Cavalcanti et al., 2020; Horby et al., 2020; Self et al., 2020).

Apesar desta tentativa falha de reposicionamento, a CQ e HCQ foram utilizadas para tratar diversas afecções ao longo da história, as quais divergem da sua indicação médica original. Sendo assim, além do seu uso inicial contra infecções por parasitas do gênero *Plasmodium* desde a década 1930, a CQ e HCQ também são empregadas na farmacoterapia de distúrbios autoimunes, como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome antifosfolípide e síndrome de Sjögren primária, em função de suas propriedades anti-inflamatórias (dos Reis Neto et al., 2020; Kanvinde et al., 2018). Existem também evidências da presença de atividade antiviral de amplo espectro, fato que associado com o potencial anti-inflamatório fez com que a CQ e a HCQ fossem cotadas para o tratamento de pneumonia em pacientes com COVID-19 (Kumar et al., 2021).

Em relação aos aspectos farmacodinâmicos, o mecanismo de ação dessas drogas permanece incerto e aparenta envolver diferentes vias, sendo que a ação principal consiste na modulação do pH intracelular. Essas aminoquinolinas possuem a capacidade de transpor a membrana dos lisossomos, bem como inibem processos de degradação proteica e apresentação antigênica, ações estas relacionadas com a elevação do pH celular promovida pela CQ e HCQ. A atividade anti-inflamatória da

HCQ pode também estar relacionada com uma possível interferência na via de sinalização dos receptores do tipo Toll no componente inato do sistema imune (dos Reis Neto et al., 2020; Paniri et al., 2020).

Com o propósito de modular a farmacocinética, reduzir a ocorrência de eventos adversos e superar resistência terapêutica, diversas pesquisas estão sendo realizadas com a finalidade de incorporar tanto a CQ como a HCQ em novos sistemas de delivery, como as nanoestruturas, voltados para a otimização do tratamento da malária (Coma-Cros et al., 2018; Medhi et al., 2018; Muga et al., 2018). Para além do uso como antimalárico, diferentes estudos apresentaram como objetivo o reposicionamento dessas drogas para a terapia de patologias como tuberculose (Mishra et al., 2019), líquen oral plano (Bendas et al., 2013), doença inflamatória intestinal (Kanvinde et al., 2018), câncer (Stagni et al., 2020; Valdés-Abadía et al., 2019).

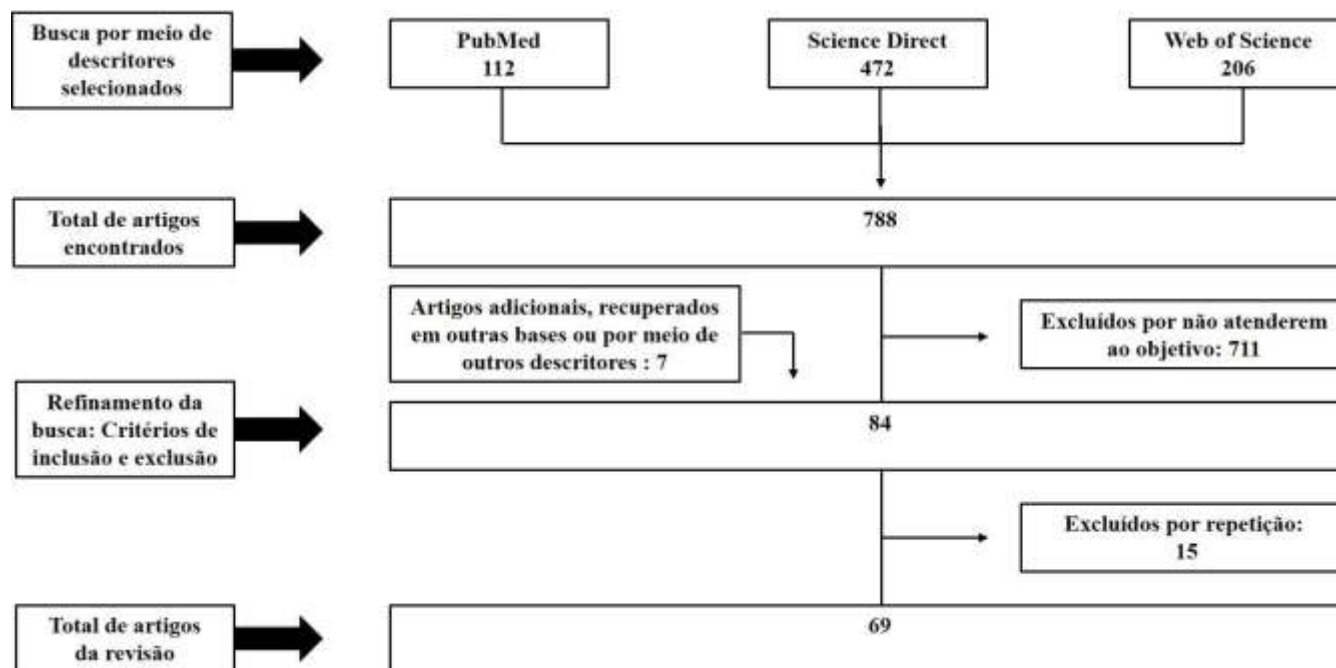
Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo destacar os avanços das pesquisas relacionadas com o desenvolvimento de novos sistemas de delivery para a CQ e HCQ, assim como o reposicionamento e uso como adjuvante desses fármacos na terapia de outras patologias, como forma de demonstrar suas potencialidades e diferentes empregos terapêuticos e tecnológicos.

2. Metodologia

Para o desenvolvimento desta pesquisa, optou-se pela elaboração de uma revisão integrativa, a qual pode ser definida como uma ferramenta para a obtenção, identificação, avaliação e síntese da literatura voltada para um tema específico (Garuzi et al., 2014). A estratégia de busca empregada para a obtenção dos artigos utilizados nesta revisão integrativa envolveu os seguintes descritores: chloroquine; hydroxychloroquine; formulation e repositioning. Os marcadores booleanos “AND” e “OR” foram usados para o cruzamento dos termos. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Science Direct e Web of Science. Além disso, artigos provenientes de outras bases de dados ou que foram recuperados por meio da busca com descritores diferentes dos listados anteriormente foram incluídos no total em função de sua relevância para a pesquisa.

Quanto aos critérios de inclusão, optou-se por: artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 10 anos (2010 a 2020) em inglês, artigos originais na íntegra que tragam a CQ e/ou HCQ como componentes de formulações ou sistema de distribuição e artigos originais que abordam o uso da CQ e HCQ no tratamento de doenças. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos incompletos, repetidos, dissertações, teses e capítulos de livros. Foram excluídos também aqueles cujo conteúdo não estivesse dentro do escopo da pesquisa, tais como: artigos voltados para as formas farmacêuticas clássicas com indicações para o tratamento da malária e doenças autoimunes (artrite reumatoide e lúpus), CQ usada como controle positivo, estudos avaliando atividade de plantas tradicionais medicinais; artigos que tratavam de métodos de determinação, estudos que focaram na parte tecnológica (excipientes) ou farmacocinética, estudos de bioequivalência, híbridos de CQ com outras moléculas e estudos preliminares avaliando o uso de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19. O processo de seleção dos artigos está esquematizado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção de artigos da revisão integrativa.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

Com a estratégia de busca usada nas bases de dados, obtiveram-se 788 artigos, dos quais 711 foram eliminados por não satisfazerem os critérios de inclusão ou por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Além destes, 7 artigos adicionais, recuperados em outras bases ou por meio de outros descritores, foram inseridos nesta revisão por relatarem a utilização da CQ ou HCQ no tratamento de doenças diversas, em que estes não sejam fármacos de escolha, totalizando 84 artigos. Com a retirada dos trabalhos repetidos, um conjunto com 69 artigos, publicados entre 2010 e 2020, foram incluídos na presente revisão. Estes artigos foram categorizados de acordo com o emprego tecnológico ou clínico da CQ e HCQ, consolidando, assim, 4 grupos temáticos: malária; terapia gênica; terapia anticâncer e doenças de base imunológica.

3.1 Sistema de liberação modificada para o tratamento da malária

Desde o século XX, as aminoquinolinas CQ e HCQ são tidas como drogas de escolha para o tratamento da malária devido sua eficácia e baixo custo (Muga et al., 2018). Contudo, a toxicidade dessas drogas atua como um fator limitante ao seu emprego na prática clínica, a exemplo dos sérios efeitos adversos oculares ocasionados pelo uso prolongado de CQ. (Kanvinde et al., 2018).

Este problema foi parcialmente resolvido com a síntese da HCQ, a qual apresenta menor toxicidade e permeabilidade à barreira hemato-retiniana em decorrência da presença de uma hidroxila adicional na estrutura da CQ, responsável por aumentar a polaridade da molécula (Kivrak et al., 2021). Além disso, o uso de tais fármacos está associado com cardiotoxicidade, que apesar de ser um efeito adverso raro, pode resultar tanto no desenvolvimento de cardiomiopatia, quanto de distúrbios de condução como o prolongamento do intervalo QT (Chatre et al., 2018).

Outro fator que limita o uso das aminoquinolinas no tratamento da malária é a existência de cepas de Plasmodium resistentes à CQ. Assim, para o tratamento de tais casos recomenda-se o uso de uma terapia combinada baseada em artemisinina, porém já há relatos de cepas resistentes a esta modalidade de tratamento (Muga et al., 2018). Dessa forma, é imprescindível e

impreterível a criação de novas estratégias de tratamento para a malária. Nesse contexto, como o processo de pesquisa e desenvolvimento de drogas demanda um tempo considerável, a reformulação dos antimaláricos disponíveis, por meio do uso de novos sistemas de delivery, pode ser considerada uma solução viável e menos dispendiosa de tempo e recursos (Baruah et al., 2018; Medhi et al., 2018; Rajendran et al., 2017).

A nanomedicina e seus veículos de delivery de fármacos baseados em polímeros são conhecidos por melhorar a estabilidade e a biodisponibilidade de fármacos encapsulados em sua estrutura (Medhi et al., 2018; Movellan et al., 2014), o que torna esse sistema vantajoso para a veiculação de antimaláricos, em função de seu tamanho reduzido que facilita o cruzamento das membranas biológicas. Além disso, a nanotecnologia possibilita o direcionamento do tratamento para o sítio específico de ação do fármaco, o que, por sua vez reduz tanto a quantidade administrada do fármaco como também a possibilidade de ocorrência de eventos adversos e otimiza sua eficácia terapêutica (Movellan et al., 2014; Tripathy et al., 2014).

Na literatura é possível encontrar diversas abordagens para o desenvolvimento de sistemas poliméricos para a entrega de antimaláricos (Usman & Akhyar Farrukh, 2018). Na Tabela 1, observa-se uma compilação dos artigos desta área, publicados nos últimos 10 anos, sendo possível perceber entre eles o predomínio de estudos de caracterização e testes *in vitro* e *in vivo* que avaliam a inibição do Plasmodium com o uso de nanosistemas, principalmente nanopartículas.

Os artigos da Tabela 1, que possuem como tema nanopartículas para o tratamento da malária, utilizaram tanto polímeros naturais como os sintéticos para a produção dessas nanoestruturas. Além disso, diferentes trabalhos incorporaram moléculas adjuvantes (por exemplo a heparina) ou anticorpos na estrutura das nanopartículas como forma de melhorar atributos farmacocinéticos, terapêuticos e de especificidade das formulações. Em relação a via de administração explorada, a via parenteral predominou nos estudos com nanopartículas. Somente Coma-Cros et al. (2018) trabalhou com uma formulação voltada para a via oral, devido à conveniência de tal via. Esta pesquisa também explorou uma nova abordagem para o controle da malária por meio da administração da formulação diretamente aos mosquitos transmissores da malária, com o objetivo de eliminar as formas do Plasmodium presentes no agente transmissor (Coma-Cros et al., 2018; Muga et al., 2018).

Tabela 1 - Sistema de liberação modificada para o tratamento da malária.

N.	Autor/Ano	Sistema de liberação	Molécula	Cepa(s)	Principais achados
1	Alfrd Mavondo & Tagumirwa, 2016	Amidated pectin hydrogel matrix patches	CQ	<i>Plasmodium berghei</i> ANKA	Via transdérmica; Estudo <i>in vivo</i> ; Asiatic acid-pectin patch apresentou melhor eficácia em relação CQ-pectin patch; Terapia combinada pode ser sinérgica.
2	Baruah et al., 2018	Nanostructured Lipid Carriers (NLCs)	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e RKL9; <i>Plasmodium berghei</i> ANKA	Ensaio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ; CQ- NLCs apresentaram eficácia superior em 23% que a CQ pura na supressão da parasitemia
3	Fotoran et al., 2019	Multilamellar nanoliposome	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> NF54; <i>Plasmodium berghei</i> NK65-GFP	Nano Vesículas Multicamadas (NMVs) CQ promoveram redução de 72% da IC50 necessária para inibir o crescimento <i>in vitro</i> da cepa analisada e demonstraram capacidade de reduzir a parasitemia em ensaios <i>in vivo</i> .
4	Kashyap et al., 2018	Dextran nanoparticles (DEX-NPs)	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e RKL9	CQ-DEX-NPs apresentou menor IC50 contra cepas resistentes quando comparadas com CQ; Possibilidade de administração parenteral.
5	Coma-Cros et al., 2018	Polyamidoamine Nanoparticles	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e <i>Plasmodium yoelii</i>	Nanopartículas de poliamidoamina (PAA) conjugadas com CQ, aumentaram a atividade da droga livre, induziram imunidade dos animais à malária. Sugere-se que os PAA possuem alta adesividade às proteínas do <i>P. falciparum</i> .

6	Medhi et al., 2018	Porous Polymeric Nanocapsules	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	Foca no processo de desenvolvimento de cápsulas poliméricas com Dihydroartemisinín (DHA) e CQ, com potencial para utilização no tratamento de malária.
7	Moles et al., 2015	Liposomal nanovectors bearing cell- specific antibodies on their surfaces (immunoliposomes, iLPs)	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	iLPs apresentaram alta eficiência de encapsulamento da CQ e eliminou/reduziu a parasitemia em ensaios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
8	Movellan et al., 2014	Amphiphilic dendritic derivatives as nanocarriers	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e <i>Plasmodium yoelii</i>	Desenvolvimento de quatro sistemas dendríticos e avaliação da capacidade de encapsulamento de drogas antimaláricas. Dois destes exibiram especificidade para eritrócitos infectados, o que promoveu redução do IC50 nos ensaios <i>in vitro</i> .
9	Muga et al., 2018	Heparin surface-functionalized solid lipid nanoparticles (Hep-SLNs)	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> D6 e W2	CQ-Hep-SLNs demonstraram maior atividade antiplasmodica <i>in vitro</i> que a CQ.
10	Oluwatosin Kudírat et al., 2019	Gold nanoparticles combined with polyethylene glycol (AuNPs-PEG)	CQ	<i>Plasmodium berghei</i> NK65	AuNPs-PEG-CQ apresentaram atividade antiplasmodica <i>in vivo</i> associada com algum nível de toxicidade hepática e renal nos animais tratados.
11	Rajendran et al., 2017	Liposomes	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> D6 e INDO; <i>Plasmodium berghei</i> NK65 e ANKA	Lipossomas de monensín com CQ demonstraram efeito sinérgico antiplasmodial em ensaios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
12	Shafi et al., 2017	Dehydroascorbate-derivatized chitosan particles	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7	As formulações obtidas podem ser administradas por via intravenosa, assim como apresentaram atividade antiplasmodica <i>in vitro</i> em concentrações menores que a CQ sozinha.
13	Tripathy et al., 2015	Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles	CQ	<i>Plasmodium berghei</i> NK65	CQ-NPs foram capazes de reduzir a parasitemia dos animais infectados, assim como a indução de apoptose hepática durante a malária.
14	Tripathy et al., 2012	Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles	CQ	<i>Plasmodium berghei</i> NK65	Ensaio <i>in vivo</i> demonstrou que ass CQ-NPs eliminaram o parasita (dose of 250 mg/kg bw/day for 15 days) por meio da diminuição da geração de radicais livres e danos em lipídios e proteínas.
15	Tripathy et al., 2014	Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles	CQ	<i>Plasmodium berghei</i> NK65	CQ-NPs possuem maior capacidade de recuperar o dano tecidual resultante da infecção por <i>Plasmodium</i> através da redução do estresse oxidativo e aumento do estado antioxidante.
16	Urbán et al., 2011	Liposomal nanocarriers and immunoliposomes	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e D10	Ensaios qualitativos e quantitativos mostraram a especificidade dos nanocarreadores para eritrócitos parasitados e a rápida entrega da CQ, capaz de competir com a depuração.
17	Urbán et al., 2011	Poly(amidoamine) drug conjugates	CQ	<i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 e <i>Plasmodium yoelii</i>	Os polímeros estudados apresentaram uma alta capacidade de carregamento para as drogas antimalárica, assim como especificidade para células parasitadas.
18	Usman & Akhyar Farrukh, 2018	Polymeric iron nano-chloroquine phosphate (PINCP)	CQ	-	Desenvolvimento e caracterização de um sistema polimérico para delivery de CQ.

Fonte: Autores (2021).

3.2 Sistemas voltados para entregas de genes e manipulação do material genético

A terapia gênica baseia-se no melhoramento genético através da introdução de ácidos nucleicos exógenos, como

pequenos RNAs de interferência (siRNAs) ou segmentos de genes, nas células com o intuito de corrigir mutações ou modificar sítios específicos relacionados ao tratamento de doenças (Gonçalves & Paiva, 2017; Roma-Rodrigues et al., 2020). No entanto, esta estratégia não tem se mostrado muito bem-sucedida em estudos clínicos, sendo um dos motivos alegados a falta de vetores seguros e eficientes para entregar genes exógenos terapêuticos às células alvos dos pacientes (Kay et al., 2001). A utilização de novos métodos para entrega celular de material genético exógeno possibilita o tratamento de diversas doenças adquiridas ou hereditárias, através do reparo ou substituição do gene defeituoso, resultando na modulação da expressão da proteína associada com a doença (Boyle et al., 2019; Tang et al., 2014).

O tráfego intracelular de vetores poliméricos inclui ligação à membrana celular, captação por endocitose, translocação de DNA dos endossomos para o citosol e, finalmente, transporte nuclear de DNA. Existem barreiras que limitam a eficiência de transfecção e para superar essas desvantagens, podem ser preparadas várias formulações de entrega de genes, incluindo cloroquina como agente endossomolítico (Medina-Kauwe et al, 2005). Vários estudos, apresentados na Tabela 2, mostram que a cloroquina aumenta a taxa de escape endossomal, resultando em melhora na eficiência de transfecção de vetores poliméricos (Deng et al., 2011; Min et al., 2010).

Alguns trabalhos corroboram esses achados, uma vez que a CQ contribuiu para aumentar níveis de atividade de transfecção do polímero polietilenimina de baixo peso molecular (PLGE) (Deng et al., 2011). A CQ também foi utilizada para desestabilizar os endossomos, resultando em um aumento significativo da transfecção de plasmídeos grandes, o que pode levar a um melhor desenvolvimento de veículos não virais para edição de gene CRISPR-Cas9 *ex vivo* (Boyle et al., 2019).

Por ocasionar o escape do agente terapêutico das vesículas lisossomais, a CQ, quando presente no meio de cultivo celular, aumentou a taxa de eficiência da transfecção de políplexos de quitosana-enxerto-poli (ε-caprolactona) trimetilada (TMC-g-PCL) demonstrando um potencial das nanopartículas de TMC-g-PCL / DNA como um transportador eficiente para a entrega de genes (Tang et al., 2014). Além disso, estas podem fornecer novos resultados sobre a relação estrutura - desempenho de sistemas de entrega de genes baseados em quitosana (Thibault et al., 2016). Além disso, em um estudo que associa as propriedades favoráveis do peptídeo Tat do HIV-1 com as dos sistemas lipídicos para entrega de DNA, combinou-se o lipídio FuGENE HD (FH) com a sequência peptídica Tat modificada com resíduos de histidina e cisteína (mTat) e observou-se, mais uma vez, que o tratamento com cloroquina, associado à endocitose dependente de energia, aumentou significativamente a eficiência de transfecção com mTat / FH (Yamano et al., 2011).

A incorporação de CQ em nanoformulações poderia abrir um novo caminho para a entrega de genes. Niossomas catiônicos contendo difosfato de CQ foram utilizados na transfecção de material genético em células de retina de rato (ARPE-19). Essas formulações foram eficientes na entrega de plasmídeos, destacando-se o uso de CQ como um componente nos veículos de entrega de genes, de forma a reduzir sua toxicidade, o que fornece novos insights sobre o futuro da terapia gênica na área da retina (Mashal et al., 2019).

Distúrbios genéticos autossômicos de herança dominante, como distrofias da córnea, são suscetíveis ao silenciamento de genes específicos de alelos com siRNA. No estudo de Schirotti et al. (2019), a CQ foi usada para modificar os derivados de um peptídeo de penetração celular, o peptídeo para entrega ocular (POD). Nesse caso, o pré-tratamento de células com CQ facilitou a liberação citoplasmática dos políplexos siRNA/POD, devido a atuação deste fármaco como disruptor endossômico, o que possibilitou o efeito silenciamento gênico *in vitro*.

Nesse cenário, a associação entre CQ e os sistemas de delivery de siRNA também tem se mostrado eficiente para o desenvolvimento de futuros tratamentos oncológicos. Dessa forma, a CQ, ao atuar na ruptura da membrana endossômica, melhora o engajamento entre o siRNA e seu mRNA alvo aumentando a eficiência do silenciamento genético *in vitro* em linhagens celulares de câncer, tais como A549 (câncer de pulmão) e MDA-MB-435 (câncer de mama) (Alshehri et al., 2018; Yoo & Mok, 2015).

Tabela 2 - Sistemas de delivery e usos da CQ e HCQ voltados para entregas de genes e manipulação do material genético.

N.	Autor/Ano	Título do artigo	Principais achados
1	Boyle et al., 2019	Molecular Additives Significantly Enhance Glycopolymer-Mediated Transfection of Large Plasmids and Functional CRISPR-Cas9 Transcription Activation Ex Vivo in Primary Human Fibroblasts and Induced Pluripotent Stem Cells	Demonstrou que o tamanho do plasmídeo não impacta na internalização do poliplexo nos tipos celulares usados e que a passagem através do envelope nuclear é uma etapa limitante para a transfecção de plasmídios grandes. A CQ foi utilizada como disruptor endossomal.
2	Deng et al., 2011	Efficient Intracellular Gene Delivery Using the Formulation Composed of Poly (L-glutamic Acid) Grafted Polyethylenimine and Histone	Propôs uma formulação de policátions de alta eficiência para delivery de genes, a qual continha CQ. Resultados obtidos reforçam que o cruzamento da membrana nuclear e o escape endossomal são etapas limitantes no processo de entrega não-viral de genes.
3	Mashal et al., 2019	Gene delivery to the rat retina by non-viral vectors based on chloroquine-containing cationic niosomes	A CQ foi incorporada em formulações catiônicas de niosomas, as quais foram caracterizadas e testadas <i>in vitro</i> , demonstrando eficiência na transfecção de células ARPE-19, e <i>in vivo</i> , neste a transfecção não foi efetiva, mas foi capaz de promover alteração na expressão proteína de diferentes células da retina.
4	Salakhieva et al., 2017	Structure–biocompatibility and transfection activity relationships of cationic polyaspartamides with (dialkylamino)alkyl and alkyl or hydroxyalkyl side groups	14 poliaspartamidas catiônicas foram sintetizadas objetivando uso na formação de poliplexos para o delivery de genes. Transfecções efetivas foram obtidas em amostras livre de soro e na presença de CQ.
5	Schiroli et al., 2019	Effective In Vivo Topical Delivery of siRNA and Gene Silencing in Intact Corneal Epithelium Using a Modified Cell-Penetrating Peptide	Desenvolvimento de uma formulação tópica para a entrega de siRNA na córnea. A aplicação associada com CQ obteve sucesso na liberação citoplasmática e no silenciamento do gene alvo nos testes <i>in vitro</i> .
6	Tang et al., 2014	Design and formulation of trimethylated chitosan-graft-poly(ε-caprolactone) nanoparticles used for gene delivery	Desenvolvimento de nanopartículas para o delivery gênico com o polímero modificado de quitosana. A adição de CQ ao meio de cultivo celular aumentou a eficiência da transfecção.
7	Thibault et al., 2016	Structure Dependence of Lysosomal Transit of Chitosan-Based Polyplexes for Gene Delivery	A associação da CQ com poliplexos de quitosana inibiu o trânsito lisossomal e aumentou a eficiência dos poliplexos instáveis, sendo um ponto chave na promoção da transfecção.
8	Yamano et al., 2011	Modified Tat peptide with cationic lipids enhances gene transfection efficiency via temperature-dependent and caveolae-mediated endocytosis	Desenvolve e caracteriza um complexo lipídico associado com o peptídeo Tat para o delivery de genes. A associação com CQ aumentou a eficiência da transfecção.
9	Yoo & Mok., 2015	Evaluation of multimeric siRNA conjugates for efficient protamine-based delivery into breast cancer cells	Desenvolvimento e caracterização de complexos condensados de polieletrólitos com siRNAs multiméricos para delivery de genes. A associação com CQ promoveu o sucesso da inibição da expressão do gene alvo da linhagem de células utilizadas, mesmo com a presença de soro no meio de cultivo celular.
10	Alshehri et al., 2018	Pathways of cellular internalisation of liposomes delivered siRNA and effects on siRNA engagement with target mRNA and silencing in cancer cells	Caracterização dos mecanismos celulares envolvidos no processo de internalização de complexos de delivery de genes, usando um modelo lipossomal. A associação com CQ promoveu um aumento na interação entre o siRNA e seu RNA alvo, o que reforçou o silenciamento gênico.
11	Min et al., 2010	Gene delivery using a derivative of the protein transduction domain peptide, K-Antp	Elaboração de derivados de domínios de transdução de proteínas para o delivery de plasmídeos. O tratamento das células com tais derivados em conjunto com CQ aumentou a eficiência da entrega dos genes.

Fonte: Autores (2021).

3.3 Sistemas de delivery e usos da CQ e HCQ na terapia anticâncer

Diversos fármacos liberados para a comercialização possuem atividade antitumoral e, como poucas moléculas conseguem obter bons resultados em testes pré-clínicos e clínicos em decorrência da presença de elevada toxicidade, a utilização da abordagem de reposicionamento por meio da triagem de fármacos que possuem o perfil farmacocinético e de segurança conhecidos e já aprovados pelos órgãos de vigilância sanitária pode ser uma fonte em potencial de novas terapias na área da

oncologia (Catalano et al., 2019; Vazquez-Martin et al., 2011). Na literatura são encontrados estudos que exploram a CQ (e em menor escala a HCQ) como um possível adjuvante no tratamento do câncer, uma vez que esta molécula e seu análogo apresentam potencial para sensibilizar células tumorais quimiorresistentes. A redução da expressão de proteínas de efluxo, como a glicoproteína-P (Gp-P), seguida de uma maior concentração do quimioterápico no interior da célula tumoral, é considerada o principal mecanismo de quimiossensibilização promovido pela CQ (Qiu et al., 2012).

Além disso, essa molécula atua como um inibidor da autofagia (importante mecanismo de quimiorresistência), sendo capaz de interferir na membrana do endossomo, facilitando a liberação do quimioterápico no meio intracelular tumoral e impedindo a degradação enzimática deste nos lisossomos, principalmente nos casos de quimioterápicos veiculados em lipossomas ou nanopartículas, os quais são absorvidos através de endocitose. Diante disso, a associação da CQ com quimioterápicos pode ser uma boa alternativa para reverter a resistência à quimioterapia e aumentar seus efeitos citotóxicos (Qiu et al., 2012; Shi et al., 2015).

Dentre os artigos encontrados na literatura, os quais estão elencados na Tabela 3, é possível perceber a maior exploração do potencial antitumoral da CQ no tratamento de diferentes tipos de câncer, em detrimento da HCQ. A atividade de inibição da autofagia dessas moléculas é um mecanismo bastante utilizado como adjuvante na terapia oncológica, por potencializar o efeito citotóxico dos quimioterápicos. Além disso, a atividade de desestabilização da membrana do endossomo também foi bastante investigada para o uso em sistemas de delivery de drogas. Nesse caso, a facilitação do rompimento da membrana endossomal, promovida pela CQ e HCQ, promove um aumento da concentração intracelular de quimioterápicos e também otimiza a entrega de moléculas utilizadas na terapia gênica, elevando a eficácia de muitos tratamentos antitumorais.

Na Tabela 3 estão presentes diferentes estruturas (micelas, lipossomas, nanopartículas, dentre outras) para a veiculação e delivery de drogas quimioterápicas e genes. Tais sistemas são bastante utilizados para melhorar as características farmacocinéticas e tecnológicas (solubilidade, permeabilidade e estabilidade) para a obtenção de melhores resultados terapêuticos e a ocorrência de menos efeitos adversos, os quais são comuns na categoria de fármacos utilizados no tratamento do câncer. (Joshi et al., 2011; Lv et al., 2018; Zhang et al., 2014).

Tabela 3 - Sistemas de delivery e usos da CQ e HCQ na terapia anticâncer.

N.	Autor/Ano	Título do artigo	Molécula	Principais achados
1	L. Zhang et al., 2020	Versatile cationic liposomes for RIP3 overexpression in colon cancer therapy and RIP3 downregulation in acute pancreatitis therapy	CQ	A atividade de inibição da autofagia da CQ foi empregada para aumentar a citotoxicidade de lipossomas catiônicos PEGladas carregadas com shRNA-RIP3 no tratamento de hepatocarcinoma.
2	Catalano et al., 2019	A drug repurposing screening reveals a novel epigenetic activity of hydroxychloroquine	HCQ	Realização de estudos de modelagem molecular e testes biológicos; Resultados sugerem atividade antitumoral da HCQ através da ativação de genes anormalmente silenciados em células tumorais.
3	Chang et al., 2017	Inhibition of ROS production, autophagy or apoptosis signaling reversed the anticancer properties of <i>Antrodia salmonea</i> in triple-negative breast cancer (MDA-MB-231) cells	CQ	CQ utilizada como disruptor da função lisossomal e inibidor da autofagia em um teste de análise de mecanismo de morte celular.
4	Choi et al., 2020	Calcium-doped mesoporous silica nanoparticles as a lysosomolytic nanocarrier for amine-free loading and cytosolic delivery of siRNA	CQ	Desenvolvimento de nanopartículas de sílica mesoporosa dopadas com cálcio co-carregadas com CQ e siRNA, as quais foram eficientes na entrega citosólica de siRNA e indução do apoptose de células do carcinoma ovariano humano.
5	Elshazly et al., 2020	Hydroxychloroquine enhances anticancer effect of DOX/folate-phytosterol-carboxymethyl cellulose nanoparticles in A549 lung cancer cells	HCQ	Desenvolvimento de nanopartículas de folato/fitosterol/carboximetilcelulose carregadas com DOX e seu uso em associação com HCQ para o tratamento de células de carcinoma pulmonar.

6	Hou et al., 2017	Killing colon cancer cells through PCD pathways by a novel hyaluronic acid-modified shell-core nanoparticle loaded with RIP3 in combination with chloroquine	CQ	Desenvolvimento de nanopartículas core-shell com ácido hialurônico para a entrega de mRIP3 e a sua combinação com CQ para o tratamento de células do carcinoma de cólon.
7	Hu et al., 2016	Chloroquine inhibits hepatocellular carcinoma cell growth in vitro and in vivo	CQ	Demonstração da atividade antitumoral da CQ sobre o hepatocarcinoma através de estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
8	Joshi et al., 2012	The anticancer activity of chloroquine-gold nanoparticles against MCF-7 breast cancer cells	CQ	Acessou a interação da albumina com o complexo formado por nanopartículas de ouro conjugadas com CQ, bem como realizou a caracterização desse complexo.
9	Juang et al., 2016	Cationic PEGylated liposomes incorporating an antimicrobial peptide tilapia hepcidin 2-3: an adjuvant of epirubicin to overcome multidrug resistance in cervical cancer cells	CQ	Atividade de inibição da autofagia da CQ foi empregada para aumentar a citotoxicidade de lipossomas PEGlados encapsulados com epirrubicina e hepcidina 2-3 de tilápia no tratamento de células de câncer cervical humano.
10	Liu et al., 2018	Nanovaccine Incorporated with Hydroxychloroquine Enhances Antigen Cross-presentation and Promotes Anti-Tumor Immune Responses	HQ	Desenvolvimento de uma nanovacina composta por PLGA, ovoalbumina e HCQ para estimulação de uma resposta imune antitumoral antígeno-específica, podendo ser explorada como potencial droga para o tratamento de tumores e doenças infecciosas.
11	Lv et al., 2018	Chloroquine in combination with aptamer-modified nanocomplexes for tumor vessel normalization and efficient erlotinib/Survivin shRNA co-delivery to overcome drug resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer	CQ	Desenvolvimento de um nanocomplexo multifuncional para a entrega de fármaco/gene, co-formulado com CQ (função de normalização dos vasos do tumor) para a reversão de resistência de células de carcinoma pulmonar de células pequenas aos inibidores da tirosina cinase do receptor do fator de crescimento epidérmico.
12	Mahoney et al., 2013	Identification of endoplasmic reticulum stress-inducing agents by antagonizing autophagy: a new potential strategy for identification of anti-cancer therapeutics in B-cell malignancies	CQ	A atividade de inibição da autofagia da CQ foi empregada para aumentar a citotoxicidade do elfinavir no tratamento da leucemia linfocítica crônica.
13	Navarro et al., 2011	Synthesis, characterization and biological activity of trans-platinum (II) complexes with chloroquine	CQ	Desenvolvimento de 3 complexos CQ-platina e avaliação da atividade citotóxica em diferentes linhagens de células tumorais.
14	Qiu et al., 2012	Doxorubicin and chloroquine coencapsulated liposomes: Preparation and improved cytotoxicity on human breast cancer cells	CQ	Desenvolvimento de uma formulação lipossomal coencapsulada, composta por cloridrato de doxorubicina (DOX) e CQ, voltada para a reversão de resistência tumoral.
15	Shao et al., 2018	Encapsulation of chloroquine and doxorubicin by MPEG-PLA to enhance anticancer effects by lysosomes inhibition in ovarian cancer	CQ	Desenvolvimento de nanopartículas MPEG-PLA carregadas com CQ e drogas quimioterápicas, as quais demonstraram efeitos anticâncer aumentados.
16	Stagni et al., 2020	Targeting breast cancer stem-like cells using chloroquine encapsulated by a triphenylphosphonium-functionalized hyperbranched polymer	CQ	Apresenta uma proposta para o tratamento de câncer de mama por meio do ataque às mitocôndrias de células-tronco de câncer de mama através de CQ encapsulada em um nanocarreador hiper-ramificado.
17	J. H. Sun et al., 2019	Co-delivery nanoparticles of doxorubicin and chloroquine for improving the anti-cancer effect in vitro	CQ	Desenvolvimento de nanopartículas para a entrega conjunta de DOX e CQ através do método de emulsificação-evaporação do solvente.
18	R. Sun et al., 2016	Nanoparticle-facilitated autophagy inhibition promotes the efficacy of hemotherapeutics against breast cancer stem cells	CQ	Emprego de nanopartículas compostas por CQ e um quimioterápico (DOX ou docetaxel) como forma de melhorar a eficácia terapêutica do quimioterápico, bem como atuar sobre células-tronco tumorais.
19	Thomas et al., 2012	Preferential killing of triple-negative breast cancer cells in vitro and in vivo when pharmacological aggravators of endoplasmic reticulum stress are combined with autophagy inhibitors	CQ	Acesso o potencial antitumoral da associação de inibidores de autofagia (CQ + diferentes drogas como o Nelfinavir) sobre uma diversidade de cânceres de mama.

20	Valdés-Abadía et al., 2019	Chloroquine inhibits tumor-related Kv10.1 channel and decreases migration of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro	CQ	Caracteriza o mecanismo de ação antitumoral e antimetástase da CQ sobre diferentes culturas de células de câncer de mama. CQ possível atua inibindo os canais Kv10.1 dessas células.
21	Vazquez-Martin et al., 2011	Repositioning chloroquine and metformin to eliminate cancer stem cell traits in pre-malignant lesions	CQ	Discute sobre o reposicionamento da CQ e da metformina como fármacos com ação antitumoral sobre células-tronco tumorais.
22	Y. Wang et al., 2018	Potentiating bacterial cancer therapy using hydroxychloroquine liposomes	HCQ	Desenvolvimento de um nanossistema de delivery multifuncional de coadministração de fármaco/gene. A CQ foi empregada na constituição desse sistema com o objetivo de normalizar os vasos tumorais e otimizar a entrega por meio de sua atividade de disrupção de membranas endossomais.
23	Xie et al., 2016	Codelivery of salinomycin and chloroquine by liposomes enables synergistic antitumor activity in vitro	CQ	Desenvolvimento de lipossomas co-carregados com salinomicina e CQ. Esta foi empregada como agente de sensibilização das células de hepatocarcinoma aos efeitos citotóxicos da salinomicina.
24	Xu et al., 2016	Polyphosphazene vesicles for co-delivery of doxorubicin and chloroquine with enhanced anticancer efficacy by drug resistance reversal	CQ	Desenvolvimento promissor de polimerossomas compostos por DOX ou DOX com CQ (agente de reversão de resistência) por meio de um método de diálise comum de uma etapa, voltado para a terapia oncológica.
25	X. Zhang, Zeng, et al., 2014	The chemotherapeutic potential of PEG-b-PLGA copolymer micelles that combine chloroquine as autophagy inhibitor and docetaxel as an anti-cancer drug	CQ	Desenvolvimento de micelas de copolímeros PEG-b-PLGA carregadas com docetaxel e CQ para o tratamento de células de câncer de mama.
26	X. Zhang, Dong, et al., 2014b	The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment	CQ	A atividade de inibição da autofagia da CQ foi empregada para aumentar a citotoxicidade de nanopartículas de ácido cólico conjugadas com PLGA e carregadas com docetaxel para o tratamento de células de câncer de mama.
27	Y. Zhang et al., 2017	Chloroquine (CQ) exerts anti-breast cancer through modulating microenvironment and inducing apoptosis	CQ	Acessou o potencial antitumoral da CQ em células de câncer de mama murino. CQ foi capaz de inibir o crescimento <i>in vitro</i> através de indução de apoptose e potencialização da ação do sistema imune.
28	Zheng et al., 2017	mAb MDR1-modified chitosan nanoparticles overcome acquired EGFR-TKI resistance through two potential therapeutic targets modulation of MDR1 and autophagy	CQ	Desenvolvimento de nanopartículas de quitosana conjugadas com o anticorpo monoclonal contra MDR1 (mAb MDR1), carregadas com gefitinibe e CQ, voltadas para a reversão de resistência tumoral aos inibidores da tirosina cinase do receptor do fator de crescimento epidérmico.
29	Zhou et al., 2017	Autophagy inhibition enabled efficient photothermal therapy at a mild temperature	CQ	Desenvolvimento de uma formulação de nanopartículas de polidopamina carregadas com CQ para atuar como adjuvante na terapia fototérmica do câncer através da regulação da autofagia.
30	Shi et al., 2015	Co-delivery of docetaxel and chloroquine via PEO-PPO-PCL/TPGS micelles for overcoming multidrug resistance	CQ	Desenvolvimento de uma formulação a partir da coencapsulação de docetaxel e CQ em micelas poliméricas com o objetivo de reduzir os efeitos adversos do docetaxel e reverter a quimiorresistência de células tumorais

Fonte: Autores (2021).

3.4 Sistemas de delivery e usos da CQ e HCQ no tratamento de doenças de base imunológica

A CQ e HCQ são medicamentos antimaláricos baratos e bem conhecidos. Ademais, São considerados eficazes em diversas patologias diferentes daquelas propostas iniciais para o seu uso. Por exemplo, possuem propriedades imunomoduladoras e são usadas no tratamento de doenças autoimunes. Sendo assim, essas moléculas têm sido alvo de grandes estudos sobre reposicionamento para a utilização em diversas doenças, tanto com a uso de doses e vias de administração padronizadas, como

também com desenvolvimento de novas formulações e sistemas de liberação para sua utilização (Tabela 4).

Encontram-se na literatura diversos estudos que apontam diferentes ações da CQ. Nesse caso, pode-se citar o potencial uso na tuberculose, doença caracterizada pela heterogeneidade das populações, resistência a diversos antibióticos e terapia de longo prazo. Em modelos *in vivo*, o emprego da CQ melhorou o curso da patologia pulmonar e reduziu a recaída pós-quimioterapia (Mishra et al., 2019). Além disso, existem relatos da utilização da CQ polimérica não degradável (pCQ; via oral) para reduzir localmente a inflamação do cólon, surgindo como uma nova opção terapêutica para o tratamento de doença inflamatória intestinal com o potencial de efeitos locais e toxicidade sistêmica minimizada (Kanvinde et al., 2018). Também foi demonstrado que a CQ é uma droga direcionada ao sistema imunológico e às vias apoptóticas relacionadas ao metabolismo do ácido araquidônico, podendo representar uma alternativa inovadora no tratamento da dengue, por exemplo (Q. Q. Wang & Xu, 2015).

Dentre os achados da literatura, a HCQ também apresenta um papel importante na busca do reposicionamento, atuando por exemplo como um agente bradicárdico em células isoladas do nodo sinoatrial de porquinhos da Índia, em preparações atriais e *in vivo*. Nesse caso, a HCQ atua diminuindo a taxa de disparo do potencial de ação espontâneo por meio da inibição multicanal (Capel et al., 2015).

A fabricação de diferentes formas farmacêuticas para suas respectivas vias de administração também já é bastante relatada para a HCQ. Estudos demonstram propriedades anti-inflamatórias e atividade anti-HIV direta desse fármaco. Com isso foram desenvolvidos diferentes dispositivos de liberação controlada de HCQ intravaginal, de maneira a reduzir o recrutamento de células imunes submucosas, melhorar a integridade do epitélio da mucosa, diminuir a expressão de proteínas e genes de marcadores de ativação de células T e atenuar a indução de mediadores pró-inflamatórios chave. Ambos os sistemas podem ser adequados para a prevenção da transmissão do HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis (Chen et al., 2014, 2018).

Atualmente novas modalidades terapêuticas visam atingir especificamente a patologia que se deseja tratar. Nesse sentido, sistemas à base de polímeros lineares, nanopartículas, lipossomas e muitos outros estão sob intensa investigação como possíveis candidatos. A utilização de nanotecnologia detém ferramentas poderosas na entrega de drogas para que um determinado tratamento se torne eficaz. Diante disto, pode-se encontrar alguns relatos dessas moléculas em novos sistemas de liberação de fármacos, como a CQ que foi conjugada com nanopartículas de ouro (GNP) funcionalizadas com tiol para observar sua interação de ligação com a proteína albumina sérica bovina, que são importantes por transportar drogas por meio da formação do complexo proteína-droga. Portanto, a interação de ligação de GNP-CQ com albuminas séricas deve ser entendida para as aplicações terapêuticas desses nanomateriais bioconjugados. Os experimentos sugerem que o GNP-CQ se liga moderadamente à albumina sérica bovina, sendo um resultado desejado para uma biodistribuição e farmacocinética apreciáveis dos nanoconjugados, podendo também levar à formulação de terapia combinatória (Joshi et al., 2011).

Também se realizou a fabricação, caracterização e demonstração da eficácia cinética e dinâmica de nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com cloroquina (CQ-SLNs) em ratos artríticos e na redução dos níveis de TNF- α , podendo ser usado como um potencial na redução do TNF- α inflamatório no local artrítico e travando a progressão da doença (Bhalekar et al., 2016).

Bendas et al. (2013) descreveram o desenvolvimento de um sistema de liberação utilizando a HCQ voltado para o tratamento do líquen plano oral, uma vez que sistemas de entrega de drogas usando transportadores particulados, como lipossomas ou niossomas, provaram possuir diversas vantagens sobre as formas farmacêuticas convencionais. Neste estudo também foi conduzido um ensaio clínico, no qual observou-se que a aplicação tópica de gel niossomal contendo HCQ foi capaz de tratar líquen plano oral em um curto prazo com menos efeitos adversos e diminuição nas recidivas da doença.

Tabela 4 - Sistemas de delivery e usos da CQ e HCQ no tratamento de doenças de base imunológica.

N.	Autor/Ano	Título do artigo	Molécula (s)	Principais achados
1	Mishra et al., 2019	Targeting redox heterogeneity to counteract drug tolerance in replicating <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	CQ	Estabelecem uma ligação entre pH fagossômico, metabolismo redox e tolerância a drogas na replicação de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e sugerem o reposicionamento de CQ para encurtar a terapia de TB e alcançar uma cura livre de recidiva.
2	Joshi et al., 2011	Binding of chloroquine–conjugated gold nanoparticles with bovine serum albumin	CQ	As nanopartículas de ouro conjugadas com cloroquina (GNP-Chl) interagem eficientemente com a albumina, sendo um resultado desejado para uma biodistribuição e farmacocinética apreciáveis dos nanoconjugados.
3	Bendas et al., 2013	Hydroxychloroquine niosomes: A new trend in topical management of oral lichen planus	HCQ	Niosomas foram preparados para encapsular a hidroxicloroquina e avaliadas quanto à eficiência de aprisionamento, tamanho de partícula e liberação do fármaco in vitro. Desenvolveram um gel niosômico com menos efeitos colaterais e sem recorrência após a interrupção do tratamento do líquen plano oral
4	Chen et al., 2014	Development of polyether urethane intravaginal rings for the sustained delivery of hydroxychloroquine	HCQ	Fabricação e avaliação in vitro de dois tipos de dispositivos de anel intravaginal (IVR) (um IVR de matriz modificada à superfície e um IVR segmentar de reservatório) para alcançar a entrega sustentada (14 dias) de HCQ como estratégia de prevenção da transmissão do HIV de homem para mulher
5	Chen et al., 2018	Implant delivering hydroxychloroquine attenuates vaginal T lymphocyte activation and inflammation	HCQ	Produção de um implante rastreável inovador que pode fornecer entrega controlada de hidroxicloroquina (HCQ) para atenuar com sucesso a ativação e inflamação de linfócitos T vaginais.
6	Kanvinde et al., 2018	Pharmacokinetics and efficacy of orally administered polymeric chloroquine as macromolecular drug in the treatment of inflammatory bowel disease	CQ; HCQ	A cloroquina polimérica não degradável (pCQ) como uma nova opção terapêutica de polímero em doença inflamatória intestinal com o potencial de efeitos locais e toxicidade sistêmica minimizada.
7	Q. Q. Wang & Xu, 2015	DenguePredict: An Integrated Drug Repositioning Approach towards Drug Discovery for Dengue	CQ	Demonstrou-se que drogas direcionadas ao sistema imunológico e às vias apoptóticas relacionadas ao metabolismo do ácido araquidônico podem representar drogas inovadoras no tratamento da dengue
8	Capel et al., 2015	Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential	HCQ	HCQ atua como um agente bradicárdico em células isoladas do nodo sinoatrial de porquinhos da Índia, em preparações atriais e in vivo, diminuindo a taxa de disparo do potencial de ação espontâneo por meio da inibição multicanal.
9	Bhalekar et al., 2016	Fabrication and efficacy evaluation of chloroquine nanoparticles in CFA-induced arthritic rats using TNF- α ELISA	CQ	Fabricação, caracterização e demonstração da eficácia cinética e dinâmica de nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com cloroquina (CQ-SLNs) em ratos artríticos e na redução dos níveis de TNF- α , podendo ser usado como um potencial na redução do TNF- α inflamatório no local artrítico e travando a progressão da doença
10	Magalhães et al., 2016	Chitosan/ <i>Sterculia striata</i> polysaccharides nanocomplex as a potential chloroquine drug release device	CQ	Nanopartículas feitas a partir da complexação eletrostática de quitosana policatiônica carregada e polissacarídeo polianiónico extraído de exsudatos de <i>Sterculia striata</i> (polissacarídeo do tipo rhamnogalacturonoglicano (RG) e obter a prova de princípio de sua aplicação para controlar a liberação in vitro de CQ.

Fonte: Autores (2021).

4. Considerações Finais

Embora os recentes ensaios clínicos acerca da utilização da CQ e HCQ no tratamento da COVID-19 não tenham alcançado resultados satisfatórios de eficácia, observa-se que essas moléculas ainda podem representar alternativas promissoras no tratamento de outras condições clínicas, como demonstrado nos estudos abordados nesta revisão. Nesse contexto, além do reposicionamento com o intuito de tratar novas patologias, destaca-se o elevado volume de artigos com propostas de novas formulações e/ou sistemas de entrega voltadas para doenças já tratadas com tais moléculas, mas com foco em superar

mecanismos de resistência terapêutica. Vale ressaltar a necessidade do aprofundamento e desenvolvimento desta área de pesquisa, para que a eficácia e segurança dessas novas estratégias terapêuticas sejam avaliadas, possibilitando assim o reposicionamento seguro desses fármacos.

Referências

- Alfrd Mavondo, G. A., & Tagumirwa, M. C. (2016). Asiatic acid-pectin hydrogel matrix patch transdermal delivery system influences parasitaemia suppression and inflammation reduction in P. berghei murine malaria infected Sprague–Dawley rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(12), 1172–1180. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.10.008>
- Alshehri, A., Grabowska, A., & Stolnik, S. (2018). Pathways of cellular internalisation of liposomes delivered siRNA and effects on siRNA engagement with target mRNA and silencing in cancer cells. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22166-3>
- Baruah, U. K., Gowthamarajan, K., Ravisankar, V., Karri, V. V. S. R., Simhadri, P. K., & Singh, V. (2018). Optimisation of chloroquine phosphate loaded nanostructured lipid carriers using Box–Behnken design and its antimalarial efficacy. *Journal of Drug Targeting*, 26(7), 576–591. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2017.1390671>
- Bendas, E. R., Abdullah, H., El-Komy, M. H. M., & Kassem, M. A. A. (2013). Hydroxychloroquine niosomes: A new trend in topical management of oral lichen planus. *International Journal of Pharmaceutics*, 458(2), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.10.042>
- Bhalekar, M. R., Upadhaya, P. G., & Madgulkar, A. R. (2016). Fabrication and efficacy evaluation of chloroquine nanoparticles in CFA-induced arthritic rats using TNF- α ELISA. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.009>
- Bibi, N., Gul, S., Ali, J., & Kamal, M. A. (2020). Viroinformatics approach to explore the inhibitory mechanism of existing drugs repurposed to fight against COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 173496. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173496>
- Boyle, W. S., Twaroski, K., Woska, E. C., Tolar, J., & Reineke, T. M. (2019). Molecular Additives Significantly Enhance Glycopolymer-Mediated Transfection of Large Plasmids and Functional CRISPR-Cas9 Transcription Activation Ex Vivo in Primary Human Fibroblasts and Induced Pluripotent Stem Cells. *Bioconjugate Chemistry*, 30(2), 418–431. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00760>
- Capel, R. A., Herring, N., Kalla, M., Yavari, A., Mirams, G. R., Douglas, G., Bub, G., Channon, K., Paterson, D. J., Terrar, D. A., & Burton, R. A. B. (2015). Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*, 12(10), 2186–2194. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.05.027>
- Cassidy, C., Dever, D., Stanbery, L., Edelman, G., Dworkin, L., & Nemunaitis, J. (2020). FDA efficiency for approval process of COVID-19 therapeutics. *Infectious Agents and Cancer*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00338-z>
- Catalano, R., Rocca, R., Juli, G., Costa, G., Maruca, A., Artese, A., Caracciolo, D., Tagliaferri, P., Alcaro, S., Tassone, P., & Amodio, N. (2019). A drug repurposing screening reveals a novel epigenetic activity of hydroxychloroquine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111715>
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C. P., Veiga, V. C., Avezum, A., Damiani, L. P., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D. L. M., de Barros e Silva, P. G. M., Tramuja, L., Abreu-Silva, E. O., Laranjeira, L. N., Soares, A. T., Echenique, L. S., Pereira, A. J., Freitas, F. G. R., ... Berwanger, O. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2041–2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
- Chang, C. T., Korivi, M., Huang, H. C., Thiagarajan, V., Lin, K. Y., Huang, P. J., Liu, J. Y., Hseu, Y. C., & Yang, H. L. (2017). Inhibition of ROS production, autophagy or apoptosis signaling reversed the anticancer properties of Antrodia salmonea in triple-negative breast cancer (MDA-MB-231) cells. *Food and Chemical Toxicology*, 103, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.02.019>
- Chatre, C., Roubille, F., Vernhet, H., Jorgensen, C., & Pers, Y.-M. (2018). Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Safety*, 41(10), 919–931. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>
- Chen, Y., Traore, Y. L., Li, A., Fowke, K. R., & Ho, E. A. (2014). Development of polyether urethane intravaginal rings for the sustained delivery of hydroxychloroquine. *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 1801–1815. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S71352>
- Chen, Y., Traore, Y. L., Yang, S., Lajoie, J., Fowke, K. R., Rickey, D. W., & Ho, E. A. (2018). Implant delivering hydroxychloroquine attenuates vaginal T lymphocyte activation and inflammation. *Journal of Controlled Release*, 277(March), 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.03.010>
- Choi, E., Lim, D. K., & Kim, S. (2020). Calcium-doped mesoporous silica nanoparticles as a lysosomolytic nanocarrier for amine-free loading and cytosolic delivery of siRNA. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 81, 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2019.08.054>
- Coma-Cros, E. M., Biosca, A., Marques, J., Carol, L., Urbán, P., Berenguer, D., Riera, M. C., Delves, M., Sinden, R. E., Valle-Delgado, J. J., Spanos, L., Sidenkiamos, I., Pérez, P., Paaajmans, K., Rottmann, M., Manfredi, A., Ferruti, P., Ranucci, E., & Fernández-Busquets, X. (2018). Polyamidoamine nanoparticles for the oral administration of antimalarial drugs. *Pharmaceutics*, 10(4), 1–20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040225>
- Deng, J., Wen, Y., Wang, C., Pan, S., Gu, H., Zeng, X., Han, L., Zhao, Y., Feng, M., & Wu, C. (2011). Efficient intracellular gene delivery using the formulation composed of poly (L-glutamic acid) grafted polyethylenimine and histone. *Pharmaceutical Research*, 28(4), 812–826. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0335-z>

- dos Reis Neto, E. T., Kakehasi, A. M., de Medeiros Pinheiro, M., Ferreira, G. A., Marques, C. D. L., da Mota, L. M. H., dos Santos Paiva, E., Pileggi, G. C. S., Sato, E. I., Reis, A. P. M. G., Xavier, R. M., & Provenza, J. R. (2020). Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Advances in Rheumatology*, 60(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00134-8>
- Elshazly, E. H., Zhang, S., Yu, L., Zhang, Y., Ke, L., & Gong, R. (2020). Hydroxychloroquine enhances anticancer effect of DOX/folate-phytosterol-carboxymethyl cellulose nanoparticles in A549 lung cancer cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(2), 219–225. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i2.1>
- Fotoran, W. L., Müntefering, T., Kleiber, N., Miranda, B. N. M., Liebau, E., Irvine, D. J., & Wunderlich, G. (2019). A multilamellar nanoliposome stabilized by interlayer hydrogen bonds increases antimalarial drug efficacy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102099>
- Garuzi, M., Achitti, M. C. D. O., Sato, C. A., Rocha, S. A., & Spagnuolo, R. S. (2014). Acolhimento na Estratégia Saúde da Família: revisão integrativa. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 35, 144–149.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Gonçalves, G. A. R., & Paiva, R. de M. A. (2017). Gene therapy: Advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, 15(3), 369–375. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4024>
- Horby, P., Mafham, M., Linsell, L., Phil, D., Bell, J. L., Staplin, N., Emberson, J.-T. R., Wiselka, M., Ustianowski, A., Elmahi, E., Phil, M., Prudon, B., Whitehouse, T., Fel-Ton, T., Williams, J., Faccenda, J., Underwood, J., Kenneth Baillie, J., Chappell, L. C., & Landray, M. J. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2030–2040. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
- Hou, X., Yang, C., Zhang, L., Hu, T., Sun, D., Cao, H., Yang, F., Guo, G., Gong, C., Zhang, X., Tong, A., Li, R., & Zheng, Y. (2017). Killing colon cancer cells through PCD pathways by a novel hyaluronic acid-modified shell-core nanoparticle loaded with RIP3 in combination with chloroquine. *Biomaterials*, 124, 195–210. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.12.032>
- Hu, T., Li, P., Luo, Z., Chen, X., Zhang, J., Wang, C., Chen, P., & Dong, Z. (2016). Chloroquine inhibits hepatocellular carcinoma cell growth in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 35(1), 43–49. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4380>
- Joshi, P., Chakraborti, S., Ramirez-Vick, J. E., Ansari, Z. A., Shanker, V., Chakraborti, P., & Singh, S. P. (2012). The anticancer activity of chloroquine-gold nanoparticles against MCF-7 breast cancer cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 95, 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.02.039>
- Joshi, P., Chakraborty, S., Dey, S., Shanker, V., Ansari, Z. A., Singh, S. P., & Chakraborti, P. (2011). Binding of chloroquine-conjugated gold nanoparticles with bovine serum albumin. *Journal of Colloid and Interface Science*, 355(2), 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.12.032>
- Juang, V., Lee, H. P., Lin, A. M. Y., & Lo, Y. L. (2016). Cationic PEGylated liposomes incorporating an antimicrobial peptide tilapia hepcidin 2–3: An adjuvant of epirubicin to overcome multidrug resistance in cervical cancer cells. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 6047–6064. <https://doi.org/10.2147/IJN.S117618>
- Kanvinde, S., Chhonker, Y. S., Ahmad, R., Yu, F., Sleightholm, R., Tang, W., Jaramillo, L., Chen, Y., Sheinin, Y., Li, J., Murry, D. J., Singh, A. B., & Oupický, D. (2018). Pharmacokinetics and efficacy of orally administered polymeric chloroquine as macromolecular drug in the treatment of inflammatory bowel disease. *Acta Biomaterialia*, 82, 158–170. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.027>
- Kashyap, A., Kaur, R., Baldi, A., Jain, U. K., Chandra, R., & Madan, J. (2018). Chloroquine diphosphate bearing dextran nanoparticles augmented drug delivery and overwhelmed drug resistance in Plasmodium falciparum parasites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.102>
- Kay, M. A., Glorioso, J. C., & Naldini L. Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. *Nature Medicine*. 2001;7:33–40
- Kivrak, A., Ulaş, B., & Kivrak, H. (2021). A comparative analysis for anti-viral drugs: Their efficiency against SARS-CoV-2. *International Immunopharmacology*, 90, 107232. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107232>
- Kumar, R., Sharma, A., Srivastava, J. K., Siddiqui, M. H., Uddin, M. S., & Aleya, L. (2021). Hydroxychloroquine in COVID-19: therapeutic promises, current status, and environmental implications. *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12200-1>
- Liu, J., Liu, X., Han, Y., Zhang, J., Liu, D., Ma, G., Li, C., Liu, L., & Kong, D. (2018). Nanovaccine Incorporated with Hydroxychloroquine Enhances Antigen Cross-Presentation and Promotes Antitumor Immune Responses. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(37), 30983–30993. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b09348>
- Lv, T., Li, Z., Xu, L., Zhang, Y., Chen, H., & Gao, Y. (2018). Chloroquine in combination with aptamer-modified nanocomplexes for tumor vessel normalization and efficient erlotinib/Survivin shRNA co-delivery to overcome drug resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Acta Biomaterialia*, 76, 257–274. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.06.034>
- Magalhães, G. A., Moura Neto, E., Sombra, V. G., Richter, A. R., Abreu, C. M. W. S., Feitosa, J. P. A., Paula, H. C. B., Goycoolea, F. M., & de Paula, R. C. M. (2016). Chitosan/Sterculia striata polysaccharides nanocomplex as a potential chloroquine drug release device. *International Journal of Biological Macromolecules*, 88, 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.03.070>
- Mahoney, E., Maddocks, K., Flynn, J., Jones, J., Cole, S. L., Zhang, X., Byrd, J. C., & Johnson, A. J. (2013). Identification of endoplasmic reticulum stress-inducing agents by antagonizing autophagy: A new potential strategy for identification of anti-cancer therapeutics in B-cell malignancies. *Leukemia and Lymphoma*, 54(12), 2685–2692. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.781168>

- Mashal, M., Attia, N., Martínez-Navarrete, G., Soto-Sánchez, C., Fernández, E., Grijalvo, S., Eritja, R., Puras, G., & Pedraz, J. L. (2019). Gene delivery to the rat retina by non-viral vectors based on chloroquine-containing cationic niosomes. *Journal of Controlled Release*, 304, 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.010>
- Medhi, H., Maity, S., Suthram, N., Chalapareddy, S. K., Bhattacharyya, M. K., & Paik, P. (2018). Hollow mesoporous polymer capsules with Dihydroartemisinin and Chloroquine diphosphate for knocking down Plasmodium falciparum infection. *Biomedical Physics and Engineering Express*, 4(3). <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aaaddb>
- Medina-Kauwe, L. K., Xie, J., & Hamm-Alvarez S. Intracellular trafficking of nonviral vectors. *Gene Therapy*. 2005;12:1734–51
- Min, S. H., Kim, D. M., Kim, M. N., Ge, J., Lee, D. C., Park, I. Y., Park, K. C., Hwang, J. S., Cho, C. W., & Yeom, Y. Il. (2010). Gene delivery using a derivative of the protein transduction domain peptide, K-Antp. *Biomaterials*, 31(7), 1858–1864. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.019>
- Mishra, R., Kohli, S., Malhotra, N., Bandyopadhyay, P., Mehta, M., Munshi, M., Adiga, V., Kamal Ahuja, V., Shandil, R. K., Rajmani, R. S., Sai, A., Seshasayee, N., & Singh, A. (2019). Targeting redox heterogeneity to counteract drug tolerance in replicating Mycobacterium tuberculosis. In *Sci. Transl. Med* (Vol. 11). <http://stm.sciencemag.org/>
- Moles, E., Urbán, P., Jiménez-Díaz, M. B., Viera-Morilla, S., Angulo-Barturen, I., Busquets, M. A., & Fernández-Busquets, X. (2015). Immunoliposome-mediated drug delivery to Plasmodium -infected and non-infected red blood cells as a dual therapeutic/prophylactic antimalarial strategy. *Journal of Controlled Release*, 210, 217–229. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.284>
- Movellan, J., Urbán, P., Moles, E., de la Fuente, J. M., Sierra, T., Serrano, J. L., & Fernández-Busquets, X. (2014). Amphiphilic dendritic derivatives as nanocarriers for the targeted delivery of antimalarial drugs. *Biomaterials*, 35(27), 7940–7950. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.05.061>
- Muga, J. O., Gathirwa, J. W., Tukulula, M., & Jura, W. G. Z. O. (2018). In vitro evaluation of chloroquine-loaded and heparin surface-functionalized solid lipid nanoparticles. *Malaria Journal*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2302-9>
- Navarro, M., Castro, W., Higuera-Padilla, A. R., Sierraalta, A., Abad, M. J., Taylor, P., & Sánchez-Delgado, R. A. (2011). Synthesis, characterization and biological activity of trans-platinum(II) complexes with chloroquine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105(12), 1684–1691. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.09.024>
- Oluwatosin Kudirat, S., Tawakalitu, A., Saka, A. A., Kamaldeen, A. O., Mercy, B. T., & Oladejo, J. (2019). Entrapped chemically synthesized gold nanoparticles combined with polyethylene glycol and chloroquine diphosphate as an improved antimalarial drug. *Nanomed. J*, 6(2), 85–96. <https://doi.org/10.22038/nmj.2019.06.0002>
- Paniri, A., Hosseini, M. M., Rasoulinejad, A., & Akhavan-Niaki, H. (2020). Molecular effects and retinopathy induced by hydroxychloroquine during SARS-CoV-2 therapy: Role of CYP450 isoforms and epigenetic modulations. *European Journal of Pharmacology*, 886, 173454. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173454>
- Qiu, L., Yao, M., Gao, M., & Zhao, Q. (2012). Doxorubicin and chloroquine coencapsulated liposomes: Preparation and improved cytotoxicity on human breast cancer cells. *Journal of Liposome Research*, 22(3), 245–253. <https://doi.org/10.3109/08982104.2012.684150>
- Rajendran, V., Pachauri, M., & Ghosh, P. C. (2017). Combinatorial Effects of Monensin in Liposome Formulations with Antimalarial Drugs Against Blood Stages of Plasmodium falciparum in Culture and P. berghei Infection. *Current Drug Therapy*, 13(1), 74–82. <https://doi.org/10.2174/1574885512666171006162538>
- Roma-Rodríguez, C., Rivas-García, L., Baptista, P. V., & Fernandes, A. R. (2020). Gene therapy in cancer treatment: Why go nano? *Pharmaceutics*, 12(3), 233. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030233>
- Salakhieva, D., Shevchenko, V., Németh, C., Gyarmati, B., Szilágyi, A., & Abdullin, T. (2017). Structure–biocompatibility and transfection activity relationships of cationic polyaspartamides with (dialkylamino)alkyl and alkyl or hydroxyalkyl side groups. *International Journal of Pharmaceutics*, 517(1–2), 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.007>
- Schirolli, D., Gómara, M. J., Maurizi, E., Atkinson, S. D., Mairs, L., Christie, K. A., Cobice, D. F., McCrudden, C. M., Nesbit, M. A., Haro, I., & Moore, T. (2019). Effective In Vivo Topical Delivery of siRNA and Gene Silencing in Intact Corneal Epithelium Using a Modified Cell-Penetrating Peptide. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 17, 891–906. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.07.017>
- Self, W. H., Semler, M. W., Leither, L. M., Casey, J. D., Angus, D. C., Brower, R. G., Chang, S. Y., Collins, S. P., Eppensteiner, J. C., Filbin, M. R., Files, D. C., Gibbs, K. W., Ginde, A. A., Gong, M. N., Harrell, F. E., Hayden, D. L., Hough, C. L., Johnson, N. J., Khan, A., & Brown, S. M. (2020). Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA*, 324(21), 2165–2176. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22240>
- Serafin, M. B., Bottega, A., Foletto, V. S., da Rosa, T. F., Hörner, A., & Hörner, R. (2020). Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(6), 105969. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105969>
- Shafi, H., Reddy, D. V. S., Khan, T., Ranjan, R., Srivastava, A., Vaishya, S., Sharma, T., Siddiqui, M. I., Habib, S., & Misra, A. (2017). Dehydroascorbate-derivatized chitosan particles for targeting antimalarial agents to infected erythrocytes. *International Journal of Pharmaceutics*, 524(1–2), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.088>
- Shao, M., Zhu, W., Lv, X., Yang, Q., Liu, X., Xie, Y., Tang, P., & Sun, L. (2018). Encapsulation of chloroquine and doxorubicin by MPEG-PLA to enhance anticancer effects by lysosomes inhibition in ovarian cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 8231–8245. <https://doi.org/10.2147/IJN.S174300>
- Shi, C., Zhang, Z., Shi, J., Wang, F., & Luan, Y. (2015). Co-delivery of docetaxel and chloroquine via PEO-PPO-PCL/TPGS micelles for overcoming multidrug resistance. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(2), 932–939. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.009>

- Singh, A. K., Singh, A., Shaikh, A., Singh, R., & Misra, A. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(3), 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.011>
- Stagni, V., Kaminari, A., Sideratou, Z., Sakellis, E., Vlahopoulos, S. A., & Tsiourvas, D. (2020). Targeting breast cancer stem-like cells using chloroquine encapsulated by a triphenylphosphonium-functionalized hyperbranched polymer. *International Journal of Pharmaceutics*, 585. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119465>
- Sun, J. H., Ye, C., Bai, E. H., Zhang, L. L., Huo, S. J., Yu, H. H., Xiang, S. Y., & Yu, S. Q. (2019). Co-delivery nanoparticles of doxorubicin and chloroquine for improving the anti-cancer effect in vitro. *Nanotechnology*, 30(8). <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aaf51b>
- Sun, R., Shen, S., Zhang, Y. J., Xu, C. F., Cao, Z. T., Wen, L. P., & Wang, J. (2016). Nanoparticle-facilitated autophagy inhibition promotes the efficacy of chemotherapeutics against breast cancer stem cells. *Biomaterials*, 103, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.038>
- Tang, S., Huang, Z., Zhang, H., Wang, Y., Hu, Q., & Jiang, H. (2014). Design and formulation of trimethylated chitosan-graft-poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles used for gene delivery. *Carbohydrate Polymers*, 101(1), 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.09.053>
- Thibault, M., Lavertu, M., Astolfi, M., & Buschmann, M. D. (2016). Structure Dependence of Lysosomal Transit of Chitosan-Based Polyplexes for Gene Delivery. *Molecular Biotechnology*, 58(10), 648–656. <https://doi.org/10.1007/s12033-016-9964-8>
- Thomas, S., Sharma, N., Golden, E. B., Cho, H., Agarwal, P., Gaffney, K. J., Petasis, N. A., Chen, T. C., Hofman, F. M., Louie, S. G., & Schönthal, A. H. (2012). Preferential killing of triple-negative breast cancer cells in vitro and in vivo when pharmacological aggravators of endoplasmic reticulum stress are combined with autophagy inhibitors. *Cancer Letters*, 325(1), 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.05.030>
- Tripathi, P. K., Upadhyay, S., Singh, M., Raghavendhar, S., Bhardwaj, M., Sharma, P., & Patel, A. K. (2020). Screening and evaluation of approved drugs as inhibitors of main protease of SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 2622–2631. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.166>
- Tripathy, S., Chattopadhyay, S., Dash, S. K., Ray Chowdhuri, A., Das, S., Sahu, S. K., Majumdar, S., & Roy, S. (2015). Chitosan conjugated chloroquine: Proficient to protect the induction of liver apoptosis during malaria. *International Journal of Biological Macromolecules*, 74, 585–600. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.12.016>
- Tripathy, S., Das, S., Chakraborty, S. P., Sahu, S. K., Pramanik, P., & Roy, S. (2012). Synthesis, characterization of chitosan-tripolyphosphate conjugated chloroquine nanoparticle and its in vivo anti-malarial efficacy against rodent parasite: A dose and duration dependent approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 434(1–2), 292–305. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.05.064>
- Tripathy, S., Das, S., Dash, S. K., Mahapatra, S. K., Chattopadhyay, S., Majumdar, S., & Roy, S. (2014). A prospective strategy to restore the tissue damage in malaria infection: Approach with chitosan-trypolyphosphate conjugated nanochloroquine in Swiss mice. *European Journal of Pharmacology*, 737, 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.04.030>
- Urbán, P., Estelrich, J., Cortés, A., & Fernández-Busquets, X. (2011). A nanovector with complete discrimination for targeted delivery to Plasmodium falciparum-infected versus non-infected red blood cells in vitro. *Journal of Controlled Release*, 151(2), 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.001>
- Urbán, P., Valle-Delgado, J. J., Mauro, N., Marques, J., Manfredi, A., Rottmann, M., Ranucci, E., Ferruti, P., & Fernández-Busquets, X. (2014). Use of poly(amidoamine) drug conjugates for the delivery of antimalarials to Plasmodium. *Journal of Controlled Release*, 177(1), 84–95. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.032>
- Usman, M., & Akhyar Farrukh, M. (2018). Formulation of polymeric iron nano-chloroquine phosphate anti-malarial drug via polyol method. *Materials Today: Proceedings*, 5(7), 15595–15602. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.04.168>
- Valdés-Abadía, B., Morán-Zendejas, R., Rangel-Flores, J. M., & Rodríguez-Menchaca, A. A. (2019). Chloroquine inhibits tumor-related Kv10.1 channel and decreases migration of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 855(February), 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.05.017>
- Vazquez-Martin, A., López-Bonetc, E., Cufi, S., Oliveras-Ferraros, C., Del Barco, S., Martin-Castillo, B., & Menendez, J. A. (2011). Repositioning chloroquine and metformin to eliminate cancer stem cell traits in pre-malignant lesions. *Drug Resistance Updates*, 14(4–5), 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2011.04.003>
- Wang, Q. Q., & Xu, R. (2015). DenguePredict: An Integrated Drug Repositioning Approach towards Drug Discovery for Dengue. *AMIA ... Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium, 2015*, 1279–1288.
- Wang, Y., Zhou, Z., Chen, W., Qin, M., Zhang, Z., Gong, T., & Sun, X. (2018). Potentiating bacterial cancer therapy using hydroxychloroquine liposomes. *Journal of Controlled Release*, 280(April), 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.046>
- Xie, F., Zhang, S., Liu, J., Gong, Z., Yang, K., Zhang, H., Lu, Y., Zou, H., Yu, Y., Chen, Y., Sun, Z., Wang, X., Zhang, H., Zhang, G., Li, W., Li, B., Gao, J., & Zhong, Y. (2016). Codelivery of salinomycin and chloroquine by liposomes enables synergistic antitumor activity in vitro. *Nanomedicine*, 11(14), 1831–1846. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0125>
- Xu, J., Zhu, X., & Qiu, L. (2016). Polyphosphazene vesicles for co-delivery of doxorubicin and chloroquine with enhanced anticancer efficacy by drug resistance reversal. *International Journal of Pharmaceutics*, 498(1–2), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.003>
- Yamano, S., Dai, J., Yuvienco, C., Khapli, S., Moursi, A. M., & Montclare, J. K. (2011). Modified Tat peptide with cationic lipids enhances gene transfection efficiency via temperature-dependent and caveolae-mediated endocytosis. *Journal of Controlled Release*, 152(2), 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.02.004>

- 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. (2020). 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). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 732–739. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Yoo, H., & Mok, H. (2015). Evaluation of multimeric siRNA conjugates for efficient protamine-based delivery into breast cancer cells. *Archives of Pharmacol Research*, 38(1), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0359-8>
- Zhang, L., Liu, S., Liu, H., Yang, C., Jiang, A., Wei, H., Sun, D., Cai, Z., & Zheng, Y. (2020). Versatile cationic liposomes for RIP3 overexpression in colon cancer therapy and RIP3 downregulation in acute pancreatitis therapy. *Journal of Drug Targeting*, 28(6), 627–642. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2019.1708370>
- Zhang, X., Dong, Y., Zeng, X., Liang, X., Li, X., Tao, W., Chen, H., Jiang, Y., Mei, L., & Feng, S. S. (2014a). The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment. *Biomaterials*, 35(6), 1932–1943. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.034>
- Zhang, X., Dong, Y., Zeng, X., Liang, X., Li, X., Tao, W., Chen, H., Jiang, Y., Mei, L., & Feng, S. S. (2014b). The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment. *Biomaterials*, 35(6), 1932–1943. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.10.034>
- Zhang, X., Zeng, X., Liang, X., Yang, Y., Li, X., Chen, H., Huang, L., Mei, L., & Feng, S. S. (2014). The chemotherapeutic potential of PEG-b-PLGA copolymer micelles that combine chloroquine as autophagy inhibitor and docetaxel as an anti-cancer drug. *Biomaterials*, 35(33), 9144–9154. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.028>
- Zhang, Y., Cao, Y., Sun, X., Feng, Y., Du, Y., Liu, F., Yu, C., & Jin, F. (2017). Chloroquine (CQ) exerts anti-breast cancer through modulating microenvironment and inducing apoptosis. *International Immunopharmacology*, 42, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.11.027>
- Zheng, Y., Su, C., Zhao, L., & Shi, Y. (2017). mAb MDR1-modified chitosan nanoparticles overcome acquired EGFR-TKI resistance through two potential therapeutic targets modulation of MDR1 and autophagy. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0302-5>
- Zhou, Z., Yan, Y., Hu, K., Zou, Y., Li, Y., Ma, R., Zhang, Q., & Cheng, Y. (2017). Autophagy inhibition enabled efficient photothermal therapy at a mild temperature. *Biomaterials*, 141, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.030>