



**ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL**  
Academia Nacional de Farmácia

**INFORMATIVO ELABORADO PELO GRUPO DE TRABALHO "CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
E A COVID-19"**

**AS BASES CIENTÍFICAS DO USO DA CLOROQUINA E DA HIDROXICLOQUINA SOBRE A  
COVID-19**

O processo de encontrar novas indicações terapêuticas para os medicamentos usados atualmente, definido como "redirecionamento terapêutico", está recebendo crescente atenção. A cloroquina e a hidroxicloroquina, com indicação original para prevenir ou curar a malária, foram usadas com sucesso no tratamento de várias doenças infecciosas (HIV, febre Q, doença de Whipple e infecções fúngicas), reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípide, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren) e outras doenças imunológicas. De fato, há efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores, anti-infecciosos, antitrombóticos e metabólicos.

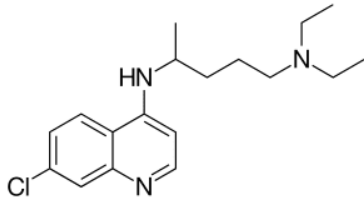
Dentre os efeitos biológicos da cloroquina e da hidroxicloroquina, é importante destacar suas propriedades antitumorais. Esses efeitos tornam esses medicamentos uma opção possível no tratamento de vários tumores associados à radioterapia e quimioterapia. Finalmente, o redirecionamento de cloroquina e hidroxicloroquina está sendo examinado atualmente para doenças neurológicas como neurosarcoidose, inflamação linfocítica crônica com realce perivascular do tegmento pontino responsivo a corticosteroides e esclerose múltipla progressiva primária. Vários ensaios clínicos em andamento vêm testando esses medicamentos em doenças não neoplásicas e neoplásicas. As manifestações gastrintestinais e cutâneas são consideradas não graves, enquanto as toxicidades retiniana, neuromuscular e cardíaca são classificadas como eventos adversos graves.



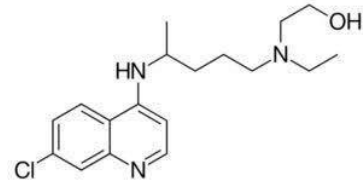
## ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL

Academia Nacional de Farmácia

### CLOOROQUINA



### HIDROXICLOOROQUINA



A cloroquina é um derivado da aminoquinolona desenvolvido pela primeira vez na década de 1940 para o tratamento da malária. Foi o fármaco de escolha no tratamento da malária até o desenvolvimento de antimaláricos mais recentes, como pirimetamina, artemisinina e mefloquina. Recebeu a aprovação da FDA em 31 de outubro de 1949.

Os sais cloridrato, fosfato e sulfato de cloroquina podem ser classificados como altamente solúveis e altamente permeáveis. Dose oral de cloroquina é absorvida na faixa de 67% a 100% e o pico de concentração sanguínea é atingido em 30 minutos. A ligação às proteínas plasmáticas é de 40% a 60%. A eliminação ocorre principalmente pela urina, sendo que 50% é de cloroquina não metabolizada.

A hidroxicloroquina é uma mistura racêmica que consiste em um enantiômero R e S. É um medicamento comumente prescrito no tratamento de malária sem complicações, artrite reumatóide, lúpus eritematoso discóide crônico e lúpus eritematoso sistêmico. Foi desenvolvida durante a Segunda Guerra Mundial como um derivado da quinacrina com efeitos colaterais menos graves. Foi aprovada pela FDA em 18 de abril de 1955.

A biodisponibilidade da hidroxicloroquina é de 67% a 74%. Após dose oral, atinge pico plasmático em cerca de 3,5 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 50%. A meia-vida após administração oral de 200mg é de 22 dias no sangue e 123 dias no plasma. A excreção renal é de 40 a 50%, sendo que cerca de 20% não é metabolizada.



## **ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL**

### Academia Nacional de Farmácia

A cloroquina e a hidroxicloroquina estão sendo investigadas no Brasil para o tratamento da SARS-CoV-2 (COVID-19), conforme divulgado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep, em 23 de março de 2020.

#### **Mecanismo de Ação**

A cloroquina inibe a ação da polimerase da hemoglobina nos trofozoítos da malária, impedindo a conversão da hemoglobina em hemazóina. A hemoglobina é tóxica para as espécies de Plasmodium. A cloroquina difunde-se passivamente através das membranas celulares e nos lisossomos, onde fica protonada, e não pode sair. Aumenta o pH endossômico e impede a glicosilação da ACE2 (Enzima Conversora da Angiotensina 2), o receptor que o SARS-CoV-2 tem como alvo para a entrada celular.

Os mecanismos exatos da hidroxicloroquina são desconhecidos. Foi demonstrado que se acumula nos lisossomos do parasita da malária, aumentando o pH do vacúolo. Essa atividade interfere na capacidade do parasita de proteger a hemoglobina, impedindo o crescimento e a replicação normais do parasita. Também pode interferir na ação da hemoglobina polimerase parasitária, permitindo o acúmulo do produto tóxico beta-hematina. O acúmulo de hidroxicloroquina nos lisossomos humanos também aumenta o pH do vacúolo, que inibe o processamento de antígenos, impede as cadeias alfa e beta do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II de dimerizar, inibe a apresentação de antígenos da célula e reduz a resposta inflamatória. O pH elevado nas vesículas pode alterar a reciclagem de complexos MHC, de modo que apenas os complexos de alta afinidade sejam apresentados na superfície da célula. Os peptídeos próprios se ligam a complexos de MHC com baixa afinidade e, portanto, serão menos prováveis de serem apresentados a células T autoimunes. A hidroxicloroquina também pode reduzir a liberação de citocinas como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral.

#### **Toxicidade e Reações Adversas da Cloroquina**

Pacientes com sobredosagem podem apresentar dor de cabeça, sonolência, distúrbios visuais, náusea, vômito, colapso cardiovascular, choque, convulsões, parada



## ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL

Academia Nacional de Farmácia

respiratória, parada cardíaca e hipocalcemia. Deve ser tratada com tratamento sintomático e de suporte, que pode incluir emese imediata e lavagem gástrica com carvão ativado.

Os principais efeitos tóxicos da cloroquina estão relacionados às ações do tipo quinidina (estabilização da membrana) no coração. Outros efeitos agudos são depressão respiratória e irritação gastrointestinal grave. As manifestações tóxicas aparecem rapidamente dentro de uma a três horas após a ingestão e incluem: Distúrbios cardíacos - parada circulatória, choque, distúrbios de condução, arritmias ventriculares; Sintomas neurológicos - sonolência, coma e às vezes convulsões. Perturbações visuais não incomuns. Sintomas respiratórios - apneia. Sintomas gastrintestinais - irritação gastrointestinal grave, náusea, vômito, câibras e diarreia. As crianças são especialmente sensíveis a efeitos tóxicos. Tonturas, náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, sonolência, visão turva, diplopia, cegueira, convulsões, coma, hipotensão, choque cardiogênico, parada cardíaca e respiração prejudicada são as características do envenenamento por cloroquina. A eletrocardiografia (ECG) pode mostrar diminuição da onda T, aumento do QRS, taquicardia ventricular e fibrilação. A hipocalcemia está associada a envenenamento grave.

As contraindicações para o uso de cloroquina são o comprometimento da função hepática e renal, distúrbios do sangue, doenças gastrintestinais, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD), distúrbios neurológicos graves, alterações da retina ou do campo visual. A contagem completa de células sanguíneas deve ser realizada periodicamente em pacientes recebendo terapia prolongada com cloroquina. A cloroquina deve ser descontinuada se houver evidência de efeitos hematológicos adversos graves e não atribuíveis à doença em tratamento.

A dose letal de cloroquina para um adulto é estimada em 30 a 50 mg/kg e doses de cloroquina acima de 5 g administradas por via parenteral geralmente são fatais.



## ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL

### Academia Nacional de Farmácia

#### **Toxicidade e Reações Adversas da Hidroxicloroquina**

Pacientes com sobredosagem de hidroxicloroquina podem apresentar dor de cabeça, sonolência, distúrbios visuais, colapso cardiovascular, convulsões, hipocalcemia, distúrbios de ritmo e condução, incluindo prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Isso pode progredir para parada respiratória e cardíaca súbita. A sobredosagem deve ser tratada com lavagem gástrica imediata e carvão ativado a uma dose de pelo menos 5 vezes a dose de hidroxicloroquina em 30 minutos. O diazepam parenteral pode ser administrado para tratar a cardiotoxicidade, a transfusão pode reduzir as concentrações séricas do medicamento, os pacientes devem ser monitorados por pelo menos 6 horas, os líquidos devem ser administrados e o cloreto de amônio deve ser administrado para acidificar a urina e promover a excreção urinária.

A hidroxicloroquina não foi associada a elevações séricas significativas das enzimas durante o tratamento de doenças reumatológicas. Além disso, a lesão hepática clinicamente aparente é rara. Uma série de casos únicos (dois casos) de insuficiência hepática aguda atribuída à hidroxicloroquina foi publicada há vinte anos, mas relatos de casos de lesão hepática clinicamente aparente não apareceram posteriormente. Assim, a lesão hepática aguda com icterícia deve ser muito rara, se é que ocorre.

Uma exceção é o uso de hidroxicloroquina em doses relativamente altas em pacientes com porfiria cutânea tarda que pode desencadear uma lesão hepática aguda, com início repentino de febre e elevações acentuadas das enzimas séricas com aumento da excreção de porfirinas. Essa reação parece ser causada pela súbita mobilização de porfirinas e é frequentemente seguida por uma melhora nos sintomas porfíricos. A reação é incomum se a terapia é iniciada com doses mais baixas de hidroxicloroquina e é menos grave do que reações semelhantes que ocorrem com a cloroquina. De fato, baixas doses crônicas de hidroxicloroquina (100 a 200 mg duas vezes por semana) têm sido usadas para aliviar os sintomas em pacientes com porfiria cutânea tarda que são resistentes ou intolerantes à flebotomia, a terapia usual dessa condição.



**ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL**  
Academia Nacional de Farmácia

**Conclusão**

As principais pesquisas publicadas a partir de fevereiro de 2020 sobre o uso de cloroquina e hidroxicloroquina foram realizadas levando em consideração a mudança do pH do endossoma e, conseqüentemente, modificações da glicosilação dos receptores ACE2 do coronavírus, causador da COVID-19. Contudo, a divulgação precoce destes resultados levou ao esgotamento de medicamentos à base de cloroquina e hidroxicloroquina nas farmácias, sem que houvesse uma prescrição médica para a sua utilização. Assim, estamos correndo um risco extremamente alto relacionado a: 1º - irá faltar medicamento para quem necessita, principalmente pacientes com doenças autoimunes e com malária que fazem seu uso contínuo; 2º - teremos uma série de pessoas que podem apresentar síndromes toxicológicas e reações adversas graves, principalmente aquelas com deficiência nos alelos gênicos da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD).

**Fontes:**

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2719>

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3652>

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00608>

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01611>

MINISTERIO DA SAUDE. CONEP. COMISSAO NACIONAL DE ETICA EM PESQUISA. Boletim Ética em Pesquisa. Relatório semanal 01 de 23.03.2020. Informações atualizadas sobre protocolos de pesquisa que envolvem seres humanos relativas à COVID-19, submetidas para análise ética da Conep.

VERBEECK, R.K.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; BARENDS, D.M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Chloroquine Phosphate, Chloroquine Sulfate, and Chloroquine Hydrochloride. J Pharm Sci 94:1389–1395, 2005.