

Hidroxicloroquina como alternativa para o tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2: O que se sabe até agora?**Hydroxychloroquine as an alternative for the treatment of infection caused by SARS-CoV-2: What is known so far?**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-029

Recebimento dos originais:01/04/2020

Aceitação para publicação: 08/05/2020

Jaqueline Barbosa de Souza

Graduanda em Farmácia, pelo Centro Universitário São Miguel - UNISÃO MIGUEL
Instituição: Centro Universitário UniSãoMiguel
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife - Pernambuco,
52171-011
E-mail: jaquelinebarbosadesouza@outlook.com

Sandrelli Meridiana de Fátima Ramos dos Santos Medeiros

Bacharel em Enfermagem, pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife - Pernambuco,
52171-011
E-mail: sadrelli_meridiana@hotmail.com

Iago Dillion Lima Cavalcanti

Bacharel em Farmácia, pela Associação Caruaruense de Ensino Superior e Técnico-
ASCES
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife - Pernambuco,
52171-011
E-mail: iagodillion@hotmail.com

Davi de Lacerda Coriolano

Graduando em Biomedicina, pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife - Pernambuco,
52171-011
E-mail: davilacerdas2@hotmail.com

José Cleberson Santos Soares

Bacharel em Farmácia, pelo Centro Universitário Maurício de Nassau
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n – Cidade Universitária, Recife - Pernambuco,
52171-011
E-mail: j.cleberson.14@gmail.com

Fábio Henrique Portella Corrêa de Oliveira

Bacharel em Ciências biológicas, pela Universidade de Pernambuco - UPE

Instituição: Centro Universitário UniSãoMiguel

Endereço: R. João Fernandes Viêira, 110 - Boa Vista, Recife - PE, 50050-200

E-mail: fportella@gmail.com

RESUMO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tem alertado a população para as elevadas taxas de morbidade e mortalidade, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar emergência de saúde pública em 2020. Nesse cenário, pesquisas estão sendo amplamente realizadas na busca de tratamentos eficazes contra a infecção. Dentre estes, antivirais têm sido testados, a exemplo da hidroxicloroquina (HCQ), que tem apresentado resultados de interesse na redução da carga viral. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é descrever o potencial da HCQ frente à infecção por SARS-CoV-2 descrito na literatura. A HCQ consegue reduzir a carga viral impedindo a entrada do coronavírus na célula hospedeira. No entanto, esses resultados não garantem a sua utilização devido à necessidade de maiores estudos que comprovam a eficácia clínica e segurança na administração da HCQ em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Hidroxicloroquina, Propriedades antivirais.

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has alerted the population to high morbidity and mortality rates, leading the World Health Organization (WHO) to declare a public health emergency in 2020. In this scenario, research is being widely carried out in the search for effective treatments against infection. Among these, antivirals have been tested, such as hydroxychloroquine (HCQ), which has shown results of interest in reducing viral load. In this sense, the objective of this study is to describe the potential of WHH in the face of SARS-CoV-2 infection described in the literature. HCQ can reduce viral load by preventing coronavirus from entering the host cell. However, these results do not guarantee its use due to the need for further studies proving the clinical efficacy and safety in the administration of WHH in patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19, Hydroxychloroquine, antiviral properties.

1 INTRODUÇÃO

Doenças infecciosas emergentes e reemergentes constituem um grande desafio para a saúde pública mundial. Em dezembro de 2019, inúmeros casos de pneumonia foram diagnosticados, com causa desconhecida, na cidade de Wuhan, Província de Hubei, China, levando à descoberta da reemergência de um novo tipo de coronavírus. Denominado previamente de novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV), após diagnósticos moleculares que

sequenciaram o genoma viral, foi renomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) de vírus causador da síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (Wang et al., 2015; Zhu et al., 2020).

A SARS-CoV-2 é ocasionada por um β -coronavírus, um retrovírus envelopado, com inúmeros hospedeiros naturais, responsável pela infecção em mamíferos e aves, além de nas últimas décadas infectar humanos, causando, doenças respiratórias (Zhou et al., 2020). Embora existam semelhanças genômicas com o agente causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), estudos sugerem que a capacidade infecciosa do SARS-CoV-2 é superior aos outros vírus, uma vez que este tem apresentado alta incidência e maiores taxas de transmissão entre pessoas (Rothan, Byrareddy, 2020; Lipsitch et al., 2020).

A nova doença de Coronavírus (COVID-19) causa grande preocupação nos dias atuais por se tratar de uma emergência de saúde pública global levando a altas taxas de morbidade e mortalidade. Os últimos dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (MS) demonstram no 12º Boletim Epidemiológico, que até o momento, existem 2.276.547 casos confirmados e 156.141 óbitos em todo o mundo (dados obtidos em 19 de abril de 2020) causados pela SARS-CoV-2. Os Estados Unidos da América (EUA) é o país com mais número de casos (684.427) e 35.463 óbitos, e o Brasil ocupa 11º lugar, com 33.682 casos e 2.141 óbitos (OMS, 2020; Sohrabi et al., 2020)

Nesse sentido, pesquisadores estão em busca de um tratamento eficaz para controle da infecção, além de conseguir reduzir as altas taxas de morbimortalidade. Devido à necessidade de se descobrirem antivirais previamente aprovados para uso clínico, diversos medicamentos já foram testados, alguns demonstrando resultados promissores contra esse vírus como Ribavirina, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir e Tenofovir (Elfiky et al., 2020).

Dentre as alternativas que vem ganhando destaque, a utilização da hidroxicloroquina (HCQ) apresentou inicialmente resultados de interesse na diminuição da carga viral e, conseqüentemente, no bloqueio da infecção nas células pulmonares (Gautret et al., 2020). No entanto, a HCQ apresenta também algumas limitações na sua utilização como o efeito ocasionado pelo aumento nas arritmias cardíacas, agravando o quadro clínico de alguns pacientes que apresentem comorbidades associadas (Bansal, 2020; Lakkireddy et al., 2020). Por isso, faz-se necessária a discussão e levantamento de dados sobre este fármaco para melhor entendimento, e demonstrar os efeitos adversos, assim como a segurança da sua

administração. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é descrever o potencial da hidroxicloroquina frente à infecção por SARS-CoV-2 descrito na literatura.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa de literatura, realizado a partir das seguintes etapas: identificação do tema e desenvolvimento da pergunta norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, análise e seleção dos estudos; interpretação dos dados e resultados; apresentação da revisão. A questão norteadora foi: “Quais as evidências científicas sobre a utilização da hidroxicloroquina como alternativa terapêutica frente à infecção causada por SARS-CoV-2?” A busca literária ocorreu a partir de artigos indexados nas bibliotecas virtuais internacionais, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*Lilacs*), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect*, *Scientific Electronic Library Online* (SciElo).

Os critérios de inclusão foram estudos completos, publicados independente da língua que tiveram relação com a temática proposta e estão indexados nos referidos bancos de dados, publicados até 19 de abril de 2020. Já os critérios de exclusão foram os estudos repetidos, que não abordam o tema proposto, incompletos, duplicados, monografias, publicações de anais de eventos, e teses. Foram utilizados os seguintes descritores: *Hydroxychloroquine* (Hidroxicloroquina), *SARS-CoV-2*, *antiviral properties* (propriedades antivirais), e COVID-19. Foram encontrados 62 artigos e, após inseridos os critérios de inclusão e exclusão, 50 artigos selecionados. A análise dos estudos selecionados possibilitou identificar variáveis, observações e dados que foram reunido o conhecimento sobre a utilização da HCQ como agente terapêutico frente à infecção por SARS-CoV-2.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 POTENCIAL INFECCIOSO DO SARS- CoV-2

Os coronavírus são vírus altamente patogênicos, responsáveis por ocasionar doenças respiratórias, como a SARS-CoV, a MERS-CoV e recentemente SARS-CoV-2 representando, por sua vez um grande desafio à saúde pública em um contexto mundial, uma vez que sua disseminação pode ser responsável pelo surgimento de epidemias e pandemias (Channappavar et al., 2016; Zumla et al., 2015; Zhou et al., 2020). Durante o período que compreendeu os anos de 2002 e 2003, o SARS-CoV infectou, aproximadamente, 8.000 pessoas com índice de mortalidade de 10%, enquanto o MERS-

CoV, identificado em 2012, 1.626 indivíduos, com 36% de mortalidade (Peiris et al., 2003a; Simmons et al., 2004; Zaki et al., 2012).

O novo coronavírus de 2019 é um β -coronavírus, membro da família Coronaviridae, subfamília Orthocoronavirinae, ordem Nidovirales, responsável por causar a COVID-19 (Cui; Li; Shi, 2019). É um vírus de RNA fita simples positiva com o tamanho de aproximadamente 70-90 nm (Kim et al., 2020), que apresenta um complexo de replicase, responsável por codificar proteínas não estruturais, como proteases semelhantes à papaína e 3-quimiotripsina, um gene com informação para síntese da proteína estrutural das espículas (*spike*), gene da proteína do envelope, gene da proteína de membrana, gene da proteína do nucleocapsídeo e várias outras moléculas não estruturais (Ul et al., 2020).

O sítio principal de infecção são células do tecido pulmonar e a partir da ligação da região S1 da glicoproteína *spike* ao receptor celular da enzima de conversão de angiotensina 2 (ECA2) nessas células, ocasiona-se uma fusão entre o vírus e membranas celulares, estabelecendo-se a infecção (Shu et al., 2020). As proteínas não estruturais são estritamente ligadas com a replicação do vírus no interior das células, pois ajudam a manter o ciclo de vida viral. Por sua vez, a protease semelhante a 3-quimiotripsina é de extrema importância para a propagação desse vírus, uma vez que cliva polipeptídeos produzidos pelo próprio SARS-CoV-2 para produção de moléculas e partículas virais, assim aumentando a carga viral e desencadeando diversos sintomas (Ul et al., 2020).

De forma distinta do SARS-CoV, que geralmente apresenta curso clínico com febre alta, com progressão para pneumonia seguida de insuficiência respiratória, 16% dos pacientes acometidos com SARS-CoV-2 apresentam esses sintomas graves da doença. Geralmente a febre é o sintoma mais comum, seguido de tosse, mialgia e/ou fadiga, embora possa não estar presente em todos os acometidos, com duração média de 2 a 8 dias (Yang et al., 2020; Li et al., 2020). Os achados laboratoriais apontam linfocitopenia, isso é justificado em virtude das partículas virais atacarem os linfócitos, causando danos aos componentes citoplasmáticos, e levando à lise celular (Xu et al., 2020). Além disso, a ligação do SARS-COV-2 ao receptor ECA2 desencadeia uma resposta imune inata, com estimulação de neutrófilos e macrófagos com exacerbação da resposta inflamatória pulmonar (Prompetchara et al., 2020).

Essas características devem-se ao fato de uma ativação imunológica de forma menos intensa quando comparado ao provocado por SARS-CoV, acarretando na maioria dos casos sintomas leves ou inexistentes, que podem resultar na propagação do vírus em ambientes

públicos e hospitalares, tornando o controle da doença difícil (Chu et al., 2020). Pelos danos ao organismo, alta infectividade e o número crescente de óbitos são de extrema importância testar medicamentos já introduzidos no mercado que tenham propriedades antivirais na tentativa de conter essa pandemia e curar pessoas contaminadas (Elfiky et al., 2020).

3.2 TERAPIA ANTIVIRAL NO TRATAMENTO DO COVID-19

Com a pandemia do SARS-CoV-2 estabelecida, há uma corrida para descobrir se algum antiviral previamente aprovado para uso clínico tem ação contra cepas do SARS-CoV2. Diversos medicamentos já foram testados, alguns demonstrando resultados promissores contra esse vírus. No estudo de Jeon et al. (2020), 24 drogas apresentaram atividade contra o SARS-CoV-2 com IC_{50} entre 0,1 e 10 μ M, sendo elas: Tilorona, Ciclosporina, Loperamida, Mefloquina, Amodiaquina, Proscilaridina, Digitoxina, Digoxina, Hexaclorofeno, Caproato de hidroxiprogesterona, Salinomicina, Ouabaína, Cefarantina, Oxiclozanida, Anidulafungina, Gilteritinibe, Berbamina, Tetrandrina, Abemaciclib, Ivacaftor, Bazedoxifeno e Eltrombopag, além da Niclosamida e da Ciclesonida que foram as drogas mais promissoras apontadas por estes autores, apresentando IC_{50} de 0,28 μ M e de 4,33 μ M, respectivamente.

Os fármacos Ribavirina, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir e Tenofovir foram testados por Elfiky et al. (2020), mostrando que estes fármacos se ligam à RNA polimerase, podendo inibi-la. Por outro lado, Choy et al. (2020) testaram diversos medicamentos e o Remdesivir, lopinavir, dicloridrato de emetina e homoharringtonine, cujos resultados apresentaram atividade antiviral a partir da inibição da replicação viral com uma EC_{50} abaixo de 100 μ M. A indometacina também teve seu potencial antiviral testado e apresentou ser efetiva na redução da replicação viral com uma IC_{50} de 1 μ M (Xu et al., 2020). Caly et al. (2020) testaram em seu trabalho a atividade antiviral da ivermectina e com a administração de 5 μ M houve uma redução do RNA viral em 93% depois de 24 horas e em 99,8% após 48 horas.

Outro fármaco que chama bastante atenção como potencial alternativa de tratamento frente à SARS-CoV-2 é a Hidroxicloroquina, demonstrando resultados promissores, principalmente por impedir a fusão do vírus com as células do hospedeiro e impedir a infecção de novas células. Por esse motivo, existe um número relevante de estudos publicados sobre a ação dessa droga frente à SARS-CoV-2, assim como está consolidado

na literatura suas propriedades atividade antivirais, especialmente frente aos patógenos responsáveis pelo surgimento de endemias e pandemias (Yao et al., 2020).

3.3 MECANISMO DE AÇÃO DA HIDROXICLOROQUINA E PROPRIEDADES ANTIVIRAIS

O sulfato de hidroxicloroquina (HCQ), análogo da cloroquina (CQ), foi sintetizado pela primeira vez em 1946 após a adição do radical hidroxila à CQ, cujos resultados apontam ser 40% menos tóxico (Liu et al., 2020). Inicialmente, era indicado como agente antimalárico, visto que exibiu atividade inibitória da heme polimerase plasmática, inibindo a propagação da infecção ocasionada por *Plasmodium* sp. Entretanto, com o decorrer das pesquisas observou-se que seu espectro de ação englobava, não só atividade antimalárica, mas, também, potencial de aplicação como hipoglicemiante, agente terapêutico frente a doenças infecciosas, assim como várias doenças autoimunes tais como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (Ponticelli, Moroni, 2016; Gautret et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Por tratar-se de um fármaco lipofílico, há a possibilidade de atingir o ambiente intracelular por meio da passagem através das membranas celulares. Existem mais de 20 mecanismos de ação reportados na literatura, entretanto, os que se relacionam com os lisossomais são mais importantes do ponto de vista clínico (Kumar et al., 2018; Liu et al., 2020). Quando presente no interior da célula, a HCQ alcaliniza o pH intracelular, induzindo a inibição da atividade de organelas ácidas como os lisossomos, além do complexo golgiense. A HCQ acumula-se, principalmente, nos endossomos das células apresentadoras de antígenos, causando inibição da síntese de proteínas, quimiotaxia, fagocitose e apresentação de antígenos (Browning, 2014; Wang et al., 2015).

Ademais, outros mecanismos de ação imunomoduladores incluem: I) redução na síntese de citocinas, especialmente a interleucina IL-1 e IL-6; II) efeitos antagonistas nas prostaglandinas; III) desestabilização do DNA; IV) bloqueio da via de ativação dos linfócitos T CD4; V) estimulação dos linfócitos T CD8, além do efeito benéfico que resulta em autoimunidade sem penalidade para ocasiões de disseminação de infecções oportunistas. Essas alterações podem interferir na resposta imune auto-antigênica, sendo amplamente explorada no tratamento de doenças auto-imunes (Ruiz-Irastorza et al., 2010; Ben-Zvi et al., 2012; Wu et al., 2017).

Desde a década de 1990, estudos demonstraram potenciais efeitos em muitas outras doenças, incluindo doenças infecciosas, como bacterianas e virais, onde a última tem sido amplamente pesquisada e discutida (Ornestein et al., 1996; Ben-Zvi et al., 2012; Shu et al., 2020). Dessa forma, estudos realizados *in vivo* e *in vitro* verificaram a sua eficácia como agente terapêutico frente infecções virais, conforme segue descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos que comprovaram a atividade antiviral atribuída à hidroxicloroquina.

Vírus	Concentração	Metodologia	Resultados	Referência
AIDS	600 mg/dia	<i>In vivo</i>	A HCQ exerceu efeitos anti-inflamatórios e antivirais simultâneos em pacientes com infecção pelo HIV e artrite inflamatória.	Ornstein et al., 1996.
Hepatite C	6,6 µM	<i>In vitro</i>	Reduziu o RNA viral para menos de 7% e promoveu o crescimento celular para mais de 81% em relação ao controle	Vivekananthan et al., 2006.
HPV	400 mg/dia	<i>In vivo</i>	Após seis meses de tratamento nenhuma nova verruga entrou em erupção em qualquer lugar do rosto ou de outras partes do corpo.	Bushan et al., 2014.
Dengue sorotipo 1-4	10.1 ±1.6 mM	<i>In vitro</i>	A HCQ aciona o mecanismo de defesa do hospedeiro, induzindo a ativação imune inata mediada por radicais livres e proteína de sinalização antiviral mitocondrial contra a infecção.	Wang et al., 2015.
Zika Vírus	11.91 µM	<i>In vitro</i>	Revelou que a hidroxicloroquina inibe a atividade da protease com uma constante de inibição de 92,34%. Além disso, diminuiu significativamente a infecção pelo vírus Zika em células placentárias.	Kumar et al., 2018.

Fonte: Dados da pesquisa

De forma geral, a atividade antiviral relacionada à HCQ, possivelmente, pode ser atribuída em virtude da inibição da entrada viral por meio de alterações na glicosilação de proteínas, além de atuar na interferência no processamento de proteínas e acidificação endossômica (Liu et al., 2020). Ademais, esta pode não só inibir a entrada, mas, também, os estágios pós-entrada de vírus, uma vez que a acidificação tem ligação direta para inibição da funcionalidade do endossomo, e é suposto que a maturação do endossoma pode ser bloqueada nos estágios de endocitose viral, resultando, por sua vez, no bloqueio do transporte dos vírions para o local de ação viral. Além disso, a HCQ, pode, em muitos casos interromper a liberação de enzimas fundamentais para a replicação e disseminação viral (Savarino et al., 2003; Sanders et al., 2020).

Com a emergência da pandemia do novo SARS-CoV-2, houve o crescimento de pesquisas que visam identificar agentes antivirais ativos. Nesse sentido, um dos agentes amplamente explorados trata-se da HCQ, uma vez que se refere a um medicamento já descrito na literatura como agente terapêutico para doenças virais, e de fácil acesso (Fantini et al., 2020).

Diversos medicamentos estão sendo estudados e testados como alternativa para o SARS-CoV-2, tanto de maneira isolada como em associação (Lai et al., 2020). Dentre as propriedades que chamam atenção para o tratamento da COVID-19, sabe-se que a HCQ além do seu papel na modulação imune, inibe os estágios de entrada, transporte e pós-entrada do coronavírus (Singh et al., 2020), o que interfere na glicosilação da ECA2 e bloqueia a fusão do coronavírus com a célula hospedeira, etapas fundamentais para a infecção (Zhou; Dai; Tong, 2020).

Uma vez que a HCQ entra na célula, se concentra em organelas com baixo pH, como endossomos e lisossomos. Como o vírus usa endossomos como mecanismo de entrada celular, o tratamento com a HCQ aumenta o pH do endossomo e interfere na glicosilação do receptor celular do coronavírus, isso exerce uma influência negativa no processo de fusão do vírus e endossomo. O aumento do pH impede a atividade da protease fazendo com que o processo de fusão seja interrompido. Sem o pH adequado para que o endossomo e o lisossomo possa executar a função de clivagem, a replicação pelo coronavírus é bloqueada, impedindo a infecção (Devaux et al., 2020; Singh et al., 2020; Zhou; Dai; Tong, 2020).

3.4 EFEITOS ADVERSOS DA HIDROXICLOROQUINA

A HCQ é um fármaco utilizado no tratamento de doenças como malária, lúpus eritematoso e artrite reumatoide, ganhando destaque pelo seu baixo custo e perfil de segurança favorável em comparação com outros medicamentos utilizados no tratamento dessas doenças (Taherian et al., 2013). Apesar disso, a HCQ apresenta uma gama de eventos adversos que devem ser avaliados, estando relacionado a doses cumulativas do fármaco e sua afinidade pelos órgãos que contém melanina (olhos e pele), parenquimatosos (pulmão, fígado e rins), no coração e no músculo esquelético (Tonnesmann, Kandolf, Lewalter, 2013; Shippey, Wagler, Collamer, 2018), a tabela 2 traz alguns eventos adversas causadas pelo uso da hidroxicloroquina.

Tabela 2- Principais eventos adversos pelo uso da hidroxicloroquina

Evento adverso	Frequência	Referências
Retinopatia	1% de incidência	Yam, Kwok, 2006; Tsang et al., 2019
Opacidade da Córnea	Raro	Yam, Kwok, 2006
Ceratopatia	Raro	Yam, Kwok, 2006
Agranulocitose	Raro	Sames, Paterson, Charles, 2016
Leucopenia	4,8% de incidência	Mcduffie, 1965; Sames, Paterson, Charles, 2016
Anemia aplástica	Raro	Sames, Paterson, Charles, 2016
Trombocitopenia	Raro	Sames, Paterson, Charles, 2016
Hipoglicemia	Baixa frequência	Sheikhbahaie et al., 2016; Mardones et al., 2020
Distúrbios extrapiramidais	Raro	Bogaczewicz, Sobów, 2017
Cardiomiopatia	Raro	Zhao et al., 2018

Fonte: Dados da Pesquisa

A toxicidade ocular é uma das principais preocupações pelo uso da HCQ, que inibe a atividade de captação do polipeptídeo 1A2 transportador de ânion orgânico, expresso em células do epitélio pigmentar da retina humana. A HCQ se acumula no epitélio pigmentar, causando uma degeneração externa da retina e fotorreceptor com posterior degeneração secundária do epitélio pigmentar (Yusuf et al., 2017). Apesar de tratar-se de um evento adverso com uma frequência baixa, de 1% de dos casos em pacientes com sete anos de tratamento (1000 g de exposição total), esta toxicidade não está relacionada à idade, peso ou dose diária. Os riscos maiores são de pacientes que fazem uso contínuo, requerendo o acompanhamento oftalmológico e suspensão do tratamento após identificação da toxicidade (Wolfe, Marmor, 2010; Pandya et al., 2015).

Outra toxicidade da HCQ que preocupa, é a cardiomiopatia, considerada uma complicação rara, porém grave após uso prolongado. O mecanismo cardiotoxico da HCQ não está totalmente elucidado, se manifestando na forma de distúrbios de condução e cardiomiopatia, ocorrendo bloqueio atrioventricular com posteriores manifestações clínicas de insuficiência cardíaca congestiva (Tonnesmann, Kandolf, Lewalter, 2013). Os efeitos cardiotoxicos são observados com a duração média da administração do medicamento variando de 2 a 35 anos, podendo se desenvolver, em casos isolados, com a administração por 4 meses (Tonnesmann, Kandolf, Lewalter, 2013; Zhao et al., 2018).

Em pacientes infectados com o SARS-CoV-2 o risco de cardiotoxicidade da HCQ parece ser potencializado devido aos mecanismos fisiopatológicos do vírus. Estudos demonstram que pacientes desenvolveram síndrome coronária aguda e infarto do miocárdio após infecção pelo SARS-CoV (Peiris et al., 2003b; Chong et al., 2004; Madjid, Naeini, Solomon, 2020; Sanders, Monogue, Jodlowski, 2020).

Quanto ao quadro de hipoglicemia, acredita-se que a HCQ reduz a degradação intracelular da insulina, aumentando o seu acúmulo intracelular e estimulando o transporte de glicose mediada por insulina, com isso reduzindo a necessidade de insulina em pacientes diabéticos tipo II sem níveis alterados de peptídeo C, sugerindo secreção inalterada de insulina (Shojania, Koehler, Elliott, 1999; Cansu, Korkmaz, 2008; Sheikhabaie et al., 2016; Mardones et al., 2020).

3.5 SEGURANÇA NA ADMINISTRAÇÃO DA HIDROXICLOROQUINA

A HCQ possui em sua estrutura o grupamento hidroxila (OH) que configura para essa molécula uma menor permeabilidade à barreira sanguínea da retina, sugerindo um menor efeito tóxico quando comparada a CQ (Marmor et al., 2016; Liu et al., 2020). A observação dos fatores de risco torna-se extremamente necessária para que seja atingida uma maior segurança no tratamento com a HCQ. Entre esses fatores podemos destacar: dose diária e duração do uso, nefrotoxicidade e interações medicamentosas. Entretanto a existência de efeitos colaterais em indivíduos que fazem uso da HCQ é muito baixa quando administrada em baixas doses, sendo necessária a implementação de estratégias que permitam a administração de doses apropriadas de acordo com o paciente (Rodríguez-Hurtado, Sáez-Moreno, Rodríguez-Ferrer, 2015; Marmor et al., 2016; Gianfrancesco et al., 2017).

A superdosagem de HCQ é extremamente perigosa e pode aumentar a taxa e grau de dano tecidual, quando se fala da retinopatia. O período de duração do uso está diretamente ligado à dosagem diária como um fator crítico, apresentando risco significativo após décadas de uso mesmo quando utilizada em doses recomendadas. Como este medicamento é eliminado em grande parte pelos rins, em pacientes nefropatas ocorre um aumento do nível sanguíneo da HCQ e dos riscos de toxicidade, devido à diminuição na taxa efetiva de remoção do medicamento (Melles, Marmor, 2014; Chiang, Jampol, Fawzi, 2014). Pacientes portadores de doença nos rins podem ter níveis imprevisíveis de

medicamentos na circulação, sendo necessário ajustar a frequência da dosagem e verificação do funcionamento renal (Marmor et al., 2016; Abdulaziz, Shah, McCune, 2018).

Além desse ponto se faz necessário estabelecer medidas capazes de identificar possíveis alterações cardíacas, incluindo uma pré-triagem e acompanhamento clínico-morfológico periodicamente, pois apesar de ser um medicamento bem tolerado, o risco de uma toxicidade cardíaca permanece com potencialidade de gerar complicações iatrogênicas severas. Apesar de raras, as manifestações cardíacas são potencialmente irreversíveis (Chatre et al., 2018).

A interação medicamentosa vem sempre como um fator de risco a ser observado, no caso de pacientes que fazem uso do tamoxifeno concomitante com a HCQ foi observado um aumento de aproximadamente cinco vezes no risco de toxicidade (Melles, Marmor, 2014). Os motivos ainda não estão esclarecidos, mas como o tamoxifeno é uma toxina de retina por si só, pode ocorrer um sinergismo entre esses dois medicamentos, o que torna necessária uma atenção maior na dosagem e acompanhamento de pacientes tratados com tamoxifeno (Marmor et al., 2016).

Apesar de apresentarem efeitos adversos e necessitarem da implantação de medidas de segurança, a HCQ bem como a CQ são medicamentos úteis e que têm menos efeitos colaterais sistêmicos quando comparados a outros medicamentos alternativos, utilizados para doenças imunológicas ou inflamatórias, e a realização do acompanhamento do tratamento serve como meio de prevenir que maiores danos sejam causados (Marmor et al., 2016). A HCQ inibiu eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 *in vitro*, ainda assim torna-se necessária a realização de estudos clínicos que podem vir a comprovar o potencial desse medicamento no combate a COVID-19 (Liu et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

A pandemia do SARS-COV-2 ocasionou não somente uma crise nos sistemas de saúde mundiais, mas também um impacto significativo na economia dos países. Por tratar-se de uma infecção potencialmente letal e com longo período de tratamento, pesquisadores têm buscado estratégias terapêuticas para controlar e debelar a infecção. Uma destas é o uso da hidroxicloroquina, já testado para outras patologias pela comunidade científica e que tem mostrado resultados inicialmente promissores para o Covid-19. Entretanto, assim como em qualquer protocolo para uso de medicamentos pela primeira vez, são necessários vários

ensaios clínicos *in vitro* e *in vivo* que garantam que o medicamento possa ser usado com segurança pela população.

REFERÊNCIAS

ABDULAZIZ, N.; SHAH, A. R.; MCCUNE, W. J. Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n.3, p. 249-255, 2018.

BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2020.

BEN-ZVI, I.; KIVITY, S.; LANGEVITZ, P.; SHOENFELD, Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 42, n. 2, p. 145-153, 2012.

BHUSHAN, P.; AGGARWAL, A.; BALIYAN, V. Complete clearance of cutaneous warts with hydroxychloroquine: Antiviral action?. **Indian Journal of Dermatology**, v. 59, n. 2, p. 211, 2014.

BOGACZEWICZ, A.; SOBÓW, T. Psychiatric adverse effects of chloroquine. **Psychiatria i Psychologia Kliniczna**, v. 17, n. 2, p. 111-114, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus 2019. **Boletim Epidemiológico 12 – COE COVID-19 – 19 de abril de 2020**. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>
Acesso em: 19/04/2020.

BROWNING, D. J. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. In: **Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy**. Springer, New York, 2014. P. 35-63.

CALY, L. et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Research**, p. 104787, 2020.

CANSU, D. U.; KORKMAZ, C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. **Rheumatology**, v. 47, n. 3, p. 378-379, 2008.

CHATRE, C. et al. Hydroxichloroquine: A Systematic Review of the Literature. **Drug Saf**, v. 41, n. 10, p. 919-931, 2018.

CHIANG, E.; JAMPOL L. M.; FAWZI. Retinal toxicity found in a patient with systemic lupus erythematosus prior to 5 years of treatment with hydroxychloroquine. **Rheumatology (Oxford)**, v. 53, n. 11, p. 2001-2001, 2014.

CHOY, K. T. et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. **Antiviral Research**, p. 104786, 2020.

CHU, H. et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

CUI, J; LI, F; SHI, Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019.

CHANNAPPANAVAR, R. et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. **Cell Host & Microbe**, v. 19, n. 2, p. 181-193, 2016.

CHONG, P. Y. et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v.128, n.2, p.195-204, 2004.

DEVAUX, C. A. et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. **International journal of antimicrobial agents**, p. 105938, 2020.

ELFIKY, ABDO A. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. **Life Sciences**, p. 117592, 2020.

GAUTRET, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, p. 105949, 2020.

GIANFRANCESCO, M. A. et al. Hydroxychloroquine dosing in immune-mediated diseases: implications for patient safety. **Rheumatology International**, v. 37, n. 10, p. 1611-1618, 2017.

JEON, S. et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. **bioRxiv**, 2020.

LIPSITCH, M.; SWERDLOW, D. L.; FINELLI, L. Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed. **New England Journal of Medicine**, 2020.

KIM, J. M. et al. Identification of Coronavirus Isolated from a Patient in Korea with COVID-19. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 11, n. 1, p. 3, 2020.

KUMAR, A. et al. Hydroxychloroquine inhibits Zika virus NS2B-NS3 protease. **ACS Omega**, v. 3, n. 12, p. 18132-18141, 2018.

LAI, CHIH-CHENG et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. **International journal of antimicrobial agents**, p. 105924, 2020.

LAKKIREDDY, D. R. et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. **Heart Rhythm**, 2020.

LI, Z. et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **Journal of Medical Virology**, 2020.

LIU, J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.

MADJID, M.; NAEINI, P. S.; SOLOMON, S. D. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system a review. **JAMA Cardiology**, 2020.

MARDONES, P. S. et al. Hypoglycemia due to hydroxychloroquine, an uncommon association but to keep in mind, case report and review of literature. **Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control**, v. 7, n. 1, p. 6-7, 2020.

MARMOR, M. F. et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine retinopathy(2016 version). **Ophthalmology**, v. 123, n. 6, p. 1386-1394, 2016.

MELLES, R. B.; MARMOR, M. F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. **JAMA Ophthalmology**, v. 132, n. 12, p. 1453-1460, 2014..

MCDUFFIE, F. C. Bone marrow depression after drug therapy in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 24, n. 3, p. 289-292, 1965.

ORNSTEIN, M. H.; SPERBER, K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 39, n. 1, p. 157-161, 1996.

PANDYA, H. K. et al. Hydroxychloroquine retinopathy: a review of imaging. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 63, n. 7, p. 570-574, 2015.

PEIRIS, J. S. M. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. **The Lancet**, v. 361, n. 9366, p. 1319-1325, 2003a.

PEIRIS, J. S. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. **The Lancet**, v.361, n.9371, p.1767-1772, 2003b.

PONTICELLI, C.; MORONI, G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 16, n. 3, p. 411–419, 2016.

RODRÍGUEZ-HURATDO, F. J.; SÁEZ-MORENO, J. A.; RODRÍGUEZ-FERRER, J. M. Toxicidad ocular y recuperación visual funcional en una paciente tratada con hidroxiclороquina. **Reumatología Clínica**, v. 11, n. 3, p. 170-173, 2015.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, p. 102433, 2020.

RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 1, p. 20-28, 2010.

SAMES, E.; PATERSON, H.; LI, C. Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis in a patient with long-term rheumatoid arthritis. **European Journal of Rheumatology**, v. 3, n. 2, p. 91-92, 2016.

SANDERS, J. M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. Z. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. **JAMA**, 2020.

SAVARINO, A. et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 11, p. 722-727, 2003.

SHEIKHBAHAIE, F. et al. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition. **Advanced Biomedical Research**, v. 5, p. 145, 2016.

SHIPPEY, E. A.; WAGLER, V. D.; COLLAMER, A. N. Hydroxychloroquine: an old drug with new relevance. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 85, n. 6, p. 459-467, 2018.

SHU, C. et al. Exploring Potential Super Infection in SARS-CoV2 by Genome-Wide Analysis and Receptor–Ligand Docking. 2020.

SINGH, A. K. et al. 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**, 2020.

SIMMONS, G. et al. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 12, p. 4240-4245, 2004.

SHEIKHBAHAIE, F. et al. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition. **Advanced Biomedical Research**, v. 5, p. 145, 2016.

SHOJANIA, K.; KOEHLER, B. E.; ELLIOTT, T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 1, p. 195-196, 1999.

SOHRABI, C. et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International Journal of Surgery**, 2020.

TAHERIAN E. et al. The biological and clinical activity of anti-malarial drugs in autoimmune disorders. **Current Rheumatology Reviews**, v. 9, n. 1, p. 45-62, 2013.

TONNESMANN, E.; KANDOLF, R.; LEWALTER, T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 35, n. 3, p. 434-442, 2013.

TSANG, A. C. et al. The diagnostic utility of multifocal electroretinography in detecting chloroquine and hydroxychloroquine retinal toxicity. **American Journal of Ophthalmology**, v. 206, p. 132-139, 2019.

UL, Q. M. T. et al. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020.

VIVEKANANTHAN, S. C. et al. Preliminary report of anti-hepatitis C virus activity of chloroquine and hydroxychloroquine in huh-5-2 cell line. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 68, n. 4, 2006.

WANG, L. F. et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 35, n. 3, p. 143-156, 2015.

WOLFE, F.; MARMOR, M. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 6, p. 775-784, 2010.

WU, S. F. et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4⁺ T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. **Arthritis Research & Therapy**, v. 19, n. 1, p. 183, 2017.

XU, T. et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS CoV-2 in vitro and canine coronavirus in vivo. **bioRxiv**, 2020.

XU, Y.; LI, X.; ZHU, B.; LIANG, H.; FANG, C.; GONG, Y.; ZHANG, H. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. **Nature Medicine**, p. 1-4, 2020.

YAM, J. C.; KWOK, A. K. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. **Hong Kong Medical Journal**, v. 12, n. 4, p. 294-304, 2006.

YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2020.

YAO, X. et al. 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**, 2020.

YUSUF, I.H. et al. Hydroxychloroquine retinopathy. **Eye (Lond)**, v. 31, n. 6, p. 828-845, 2017.

ZHAO, H. et al. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy and heart failure in twins. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 1, p. E70-E73, 2018.

ZAKI, A. M. et al. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.

ZHOU, D.; DAI, S. M.; TONG, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2020.

ZHU, N. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.

ZUMLA, A.; HUI, D. S.; PERLMAN, S. Middle East respiratory syndrome. **Lancet**, v. 386, n. 1, p. 995-1007, 2015.