

# DIFOSFATO DE CLOROQUINA E SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA: Uso Terapêutico e Efeitos Adversos

**Gisely Regina de Oliveira Pires**

Graduanda em farmácia,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Nathalia Sabino Bavia**

Graduanda em farmácia,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Cleber Costa de Martini**

Mestre em Ciência Animal (Imunologia) – FMVA/UNESP;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Liliane Patrícia Plentz**

Esp. em Gestão de Assistência Farmacêutica – UCAM/MG;  
Esp. em Farmácia Clínica e Hospitalar – UNINTER;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

## RESUMO

O difosfato de cloroquina e seu análogo sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) são fármacos efetivos no tratamento da malária, em doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumática, doenças dermatológicas e mais recentemente em doenças cancerígenas e na Chikungunya crônica. Antimaláricos eficazes contra formas eritrocitárias de plasmódios e anti-reumáticos devido as propriedades imunossupressoras, por inibição do fator reumatoide na inflamação. Apresentam consideráveis reações adversas e podem apresentar toxicidade retiniana, sendo necessária em alguns caso suspender o tratamento farmacológico. O objetivo do trabalho é descrever sobre o difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina (HCQ), sobre suas características farmacológicas e efeitos adversos causados pelo uso desses fármacos. Para a elaboração deste foi realizado uma pesquisa bibliográfica buscando artigos indexados nos sites de pesquisa científica Scientific Electronic Library Online (SciELO) e U. S. National Library of Medicine (Pubmed), sendo utilizados as palavras-chaves cloroquina, hidroxicloroquina, toxicidade e efeito colateral. Trata-se de fármacos comumente bem tolerados e que apresentam um bom perfil de segurança, porém podem apresentar toxicidade retiniana, que é uma complicação pelo uso prolongado dessas drogas, podendo ocorrer perda visual irreversível. Tornando-se relevante a vigilância clínica para pacientes que estão em tratamentos com esses medicamentos, tendo como foco identificação precoce de alterações oculares ou de outras reações, e resultando na suspensão da medicação, quando necessário. Importante acompanhar rigorosamente o paciente minimizando os riscos da utilização e as reações adversas.

**PALAVRAS-CHAVES:** cloroquina; hidroxicloroquina; toxicidade; efeito colateral.

## 1 INTRODUÇÃO

O difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) são compostos químicos classificados como 4-aminoquinolinas, estruturalmente semelhantes entre elas, diferenciando-se apenas com um grupo hidroxilo na

formação da HCQ, essa diferença estrutural permite que a HCQ possua menor toxicidade, porém a mesma eficácia (LACAVA, 2010).

Inicialmente, introduzidos para o tratamento de infecção eritrocitária pelo *Plasmodium falciparum* em casos de malária. A partir da década de 50, passaram a ser utilizadas como agentes anti-reumatóides, mostrando-se igualmente eficazes (COSTA, 2017).

Sua utilização como antimalárico precisa ser acompanhada devido a relato de casos de resistência à cloroquina relatados em várias regiões, como Nova Guiné, Indonésia, Ásia e América do Sul, comprometendo a eficácia do tratamento (AÑEZ, 2012).

Miranda et al. (2014) relata também que essas drogas são utilizadas no tratamento de doenças crônicas, tais como no tratamento da artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças autoimunes e doenças que provocam sensibilidade dos olhos à luz.

O uso prolongando desses fármacos podem causar sérias complicações, como a retinopatia por hidroxicloroquina, podendo ocorrer perda visual irreversível, sendo essencial a detecção precoce de sua toxicidade (NUNES, 2018).

Embora a incidência de toxicidade retiniana por esta droga seja baixa, mesmo com o uso da dose máxima recomenda, sua ocorrência tem relevância significativa por atingir a região macular com importante e irreversível comprometimento visual (SILVA; SILVA, 2009).

Os dois efeitos colaterais de maior relevância da cloroquina nos olhos são os depósitos corneanos e a retinotoxicidade, por apresentarem grande afinidade pela melanina presente na coroide, os sintomas iniciais com tratamento dos compostos da cloroquina, são queixas visuais (LACAVA, 2010).

Ainda segundo Silva e Silva (2009) não há tratamento para tal doença, se há um diagnóstico precoce, o correto é a imediata suspensão da droga. Se a droga for suspensa na fase precoce, as alterações fundoscópicas podem regredir ou não.

## 2 OBJETIVOS

Este trabalho tem o objetivo de descrever sobre o uso clínico do difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina, suas características farmacológicas e efeitos adversos causados pelo uso desses fármacos.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, realizou-se uma revisão bibliográfica buscando artigos publicados entre os anos de 2010-2019, não descartando publicações relevantes de anos anteriores, indexados nos sites de pesquisa científica Scientific Electronic Library Online (Scielo) e U. S. National Library of Medicine (Pubmed). As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram Cloroquina, Hidroxicloroquina, toxicidade, efeito colateral.

### 4 USO CLÍNICO DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A princípio, a cloroquina e seus análogos foram introduzidos no tratamento clínico da malária, doença eritrocitária causada principalmente pelo *Plasmodium falciparum*, devido sua capacidade em interferir no DNA e nos vacúolos digestíveis do parasita (COSTA, 2017). Porém o surgimento da resistência a esses fármacos, relatada pela primeira vez em 1959 na Ásia, impulsionou a pesquisa de novas drogas alternativas para o tratamento desse parasita (SCALERCIO, 2010).

Certamente são medicamentos importantes no tratamento da malária, especialmente em países em desenvolvimento, devido ao custo, segurança e eficácia. Porém ação limitada sobre algumas espécies do parasita (TEIXEIRA, 2011). A resistência à cloroquina representa um problema à terapêutica, sendo necessário alterar o esquema de tratamento (AÑEZ, 2012).

Durante a segunda guerra mundial, administrava em soldados compostos antimaláricos de forma profilática, apresentando como resultado melhoras nas erupções cutâneas e na artrite reumatoide, o que levou para o uso em outras doenças reumáticas (SILVA, 2019; THOMAZ, 2018).

Recentemente, esses fármacos são utilizados em doenças reumáticas, cancerígenas, imunológicas, dermatológicas e doenças infecciosas (THOMAZ, 2018). Segundo Lacava (2010), essas drogas têm sido bastante utilizadas no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, e de forma contínua em doenças reumáticas.

Costa (2017) ressalta que são drogas administradas no tratamento de artrite reumatoide, lúpus discoide, sarcoidose bem como doenças reumáticas como lúpus eritematoso sistêmico, devido ao efeito na inibição do fator reumatoide ainda na fase

aguda da inflamação, tendo ação na prevenção de eventos trombóticos e na perda de massa óssea.

Fármacos também empregados em protocolos radioterápicos e quimioterápicos no tratamento do câncer, juntamente com outras drogas. Inibem a ação dos lisossomos bem como o aparecimento de sensibilidade que acometem pacientes em tratamento com drogas quimioterápicas (THOMAZ, 2018).

Devido ao efeito imunomodulador, essas drogas são utilizadas em doenças autoimunes reumatológicas, pois são drogas que permitem a manutenção da remissão da doença, após a suspensão dos anti-inflamatórios esteroides (TERRABUIO, 2018).

Atualmente, está consolidada a utilização da HCQ em doenças reumatológicas, entretanto, a sua utilização no tratamento da Chikungunya crônica deve ser estudada. Tem se mostrada segura e eficaz, com sucesso na remissão dos sintomas articulares, sendo frequentemente usada em pacientes com Chikungunya. Contudo o aparecimento de maculopatia é um efeito adverso raro, porém importante, sendo mais frequente quando administrado a cloroquina (BORGES et al., 2019).

#### **4.1 Farmacocinética e Farmacodinâmica da Cloroquina e Hidroxicloroquina**

O mecanismo de ação da cloroquina no combate ao parasita da malária não está completamente esclarecido, sabe-se que esse princípio ativo pode reter o grupo heme e impedir a incorporação ao cristal de hemozoína, sendo eficaz contra formas eritrocitárias de espécies de Plasmódio (SCLAERCIO, 2010; SULLIVAN, 2002).

Costa (2017) afirma que a farmacodinâmica da cloroquina e de seu análogo hidroxicloroquina são similares, porém a atualmente utilizasse mais a segunda devido a sua menor toxicidade.

Medicamentos administrados por via oral, com uma semivida de 1 a 2 meses e um efeito clínico tardio, biodisponibilidade média de 74%. Apresentam-se como um sal solúvel, bem absorvido pelo trato gastrointestinal, liga posteriormente às proteínas plasmáticas e a elementos celulares, nomeadamente a plaquetas, monócitos e linfócitos (MIRANDA et al., 2014).

Uma característica particular destes fármacos é a sua distribuição tecidual. Estes se depositam sob a forma de vesículas, podendo permanecer nos tecidos por períodos longos, de 5 a 9 anos. A sua distribuição é menor no tecido adiposo, ósseo

e ao nível do sistema nervoso central e apresentam uma elevada distribuição nos tecidos ricos em melanina, como a pele e a retina (MIRANDA et al., 2014).

Silva (2019) destaca que a cloroquina apresenta certa afinidade pelo sistema nervoso central, existindo a possibilidade de se acumular no cérebro e na medula espinhal. Devido esse fato, pode desenvolver efeitos adversos como insônia, cefaleia, irritabilidade e convulsões.

Podem se acumularem no baço, pulmões, fígado, rins, olhos, glândulas adrenal e pituitária, pele e atravessam a placenta, estando presentes no leite materno, devendo ser avaliado a utilização por pacientes com algumas condições clínicas especiais. Apresentam elevada taxa de ligação a proteínas plasmática, aproximadamente 60% (TEIXEIRA, 2011; LACAVA, 2010).

Sofrem metabolização no fígado, pelas enzimas do citocromo P450, com perda de grupamentos etílicos terminais de sua estrutura, sendo depurados, com meia-vida de 20-60 dias (TEIXEIRA, 2011).

Esse fármaco é eliminado pela via renal, lentamente, podendo levar de 3-6 meses. Há relatos de traços de cloroquina nos eritrócitos, no plasma e na urina de paciente com retinopatia após cinco anos de interrupção do tratamento (LACAVA, 2010).

#### **4.2 Efeitos Adversos Sistêmicos Desencadeados por Uso da Cloroquina e Hidroxicloroquina**

Todo medicamento pode gerar algum efeito adverso, tornando-se relevante o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, observando e avaliando todos os sinais e sintomas gerados pelo uso, principalmente quando esse for por um tempo prolongado.

A cloroquina normalmente é bem tolerada, no tratamento da malária, com efeitos adversos brandos, como cefaleia, astenia, náuseas, tontura, diplopia e distúrbios de acomodação visual (TEIXEIRA, 2011).

Lacava (2010) afirma que esses fármacos podem apresentar reações adversas como anorexia, cólicas, náuseas, diarreia, alterações hematológicas, cefaleia, insônia, nervosismo, irritabilidade, fadiga, mialgia, miopatia, prurido e alterações pigmentar na pele e mucosas, fotossensibilidade e eritema.

Alterações dermatológicas como, por exemplo, dermatite eritemato-bolhosa podendo evoluir para lesões eritemato-bolhosa-descamativas, são reações

importantes mesmo que raramente observadas nos paciente que fazem uso da hidroxicloroquina (BORGES et al., 2019).

A ototoxicidade causada pelo uso de Cloroquina possui sintomas parecidos aos provocados pelos aminoglicosídeos, alguns deles incluem zumbidos, perda auditiva neurossensorial e vertigens. A perda auditiva é mais comum de forma leve a moderada e proporcional. Alguns estudos sugerem que a ototoxicidade é considerada irreversível, mas em relação ao ouvido interno possa ter algum efeito reversível (FIGUEIREDO, 2004).

Figueiredo 2004 também relata que o uso crônico dos antimaláricos podem ocasionar efeitos tóxicos oculares. A retinopatia relacionada ao difosfato de cloroquina (DFC) é o efeito colateral mais temido por ser potencialmente irreversível. A incidência da retinopatia tardia é 0,5%, mas a retinopatia em fase precoce pode acometer 16% dos usuários. É possível observar a maculopatia evoluir em estágios progressivos de acometimento da acuidade visual, alterações estruturais e funcionais. A maculopatia típica em “olho de boi” é caracterizada por hiperpigmentação foveal central circundada por despigmentação e associada, nos estágios mais avançados, a redução da acuidade visual e ao campo visual tubular.

Embora vários sistemas do corpo humano possam ser afetados pelo uso dessas drogas, os efeitos adversos oculares necessitam maior acompanhamento (LACAVA, 2010). A retinopatia uma patologia causada por hidroxicloroquina uma das complicações reconhecidas do tratamento prolongado com este fármaco, pode conduzir a perda visual irreversível, sendo necessária a detecção precoce da toxicidade (NUNES, 2018).

Costa (2017) também destaca as alterações visuais, ou seja, alterações retinianas, presentes em pacientes que fazem uso continuado desses fármacos, caracterizando-as pela hiperpigmentação da retina.

Necrólise epidérmica tóxica, uma síndrome dermatológica de hipersensibilidade farmacológica, é uma condição dermatológica grave, caracterizada pelo aparecimento de erupções disseminadas com a alta morbimortalidade (BORGES et al., 2019).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Cloroquina e hidroxicloroquina são drogas utilizadas no tratamento de

doenças infecciosas, imunológicas, dermatológicas, reumáticas e cancerígenas, eficazes e geram resultados satisfatórios, porém, na maioria dos casos se torna necessário a utilização por tempo prolongado.

Relatos de resistência à cloroquina no tratamento como antimalárico é um problema de saúde pública, devendo ser acompanhado a eficácia do medicamento na qualidade da resposta esperada no combate a doença.

Todo medicamento gera efeitos colaterais, sendo indispensável aos pacientes em tratamento com essas drogas o acompanhamento e monitoramento, desde o início da utilização, visando acompanhar os efeitos gerados e assim obter uma maior adesão e qualidade da terapêutica.

O uso da cloroquina e hidroxicloroquina é seguro e preconizado para vários tratamentos, todavia, pode gerar reações adversas no sistema nervoso central e reações oculares importantes. Alterações significativas e muitas vezes irreversíveis, podendo comprometer a visão do paciente. Exames oftalmológicos e acompanhamento médico são fundamental para detecção precoce da toxicidade retiniana.

A automedicação é um fator de risco, pois o paciente não conhece os males que a utilização dessas drogas pode trazer para sua saúde.

## REFERÊNCIAS

AÑEZ, A. et al. Resposta terapêutica de Plasmodium vivax à cloroquina, em Riberalta, Guayaaramerín e Yacuiba, Bolívia. Revista del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, v. 32, n. 4, p. 120-4157, out./dec. 2012.

BORGES, R. C. et al. Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso de hidroxicloroquina em paciente com Chikungunya: relato de caso. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, Sorocaba, v.21 n. 1, p. 42-44, 2019.

COSTA, S. W. Avaliação psicofísica da sensibilidade visual temporal de pacientes em terapia com antimaláricos. 2017. 53 f. (Monografia curso de medicina) – Universidade Federal do Pará, Belém.

FIGUEIREDO, M. C. et al. Antimaláricos e Ototoxicidade. Revista Brasileira de Reumatologia, Rio de Janeiro, v. 44, n. 3, p. 212-4, mai./jun., 2004.

LACAVA, A. C. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 384-389, Ago. 2010.

MIRANDA, A. F. et al. Rastreo da Retinotoxicidade pela Hidroxicloroquina. Revista da Sociedade Portuguesa de Oftamologia, Almada, Portugal, v. 38 n. 2, p. 81-88, abr. 2014.

NUNES, A. F. S. Caracterização estrutural e funcional dos efeitos do tratamento com hidroxicloroquina na retina. 2018. 33 f. (Monografia curso de medicina) – Faculdade de Medicina de Universidade de Coimbra, Coimbra.

SCALERCIO, S. R. R. A. Estudo teórico do mecanismo redox de derivados quinolínicos na atividade antimalária. 2010. 69 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém.

SILVA, S. M. A. Avaliação da atividade antinociceptiva e anti-inflamatória de novos derivados sintéticos de 4-aminoquinolina. 2019. 100 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió.

SILVA, N. A.; SILVA, F. A. Maculopatia tóxica por cloroquina. Revista Brasileira de Oftamologia, Belo Horizonte, MG, v. 68, n.3, p. 161-7, set., 2009.

SULLIVAN, D. J. Theories on malarial pigment formation and quinoline action. International Journal for Parasitology. n. 32, n. 13, p.1645-1653, dez., 2002.

TEIXEIRA, J. R. M. Avaliação da terapêutica da malária por Plasmodium vivax: perfil cinético da cloroquina e primaquina. 2011. 96 f. Dissertação (Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém.

TERRABUIO, D. R. B. Estudo randomizado e duplo cego com o uso de difosfato de cloroquina para a manutenção de remissão da hepatite autoimune após a suspensão de imunossupressão. 144 f., 2018. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

THOMAZ, L. L. Geração de Células dendríticas tolerogênicas após tratamento com cloroquina: participação da via não canônica do fator de transcrição nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). 2018. 101 f. Dissertação (Mestre em Genética e Biologia Molecular) – Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas.