

UNIBRA-CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

AHMAD MACHADO DA CUNHA CAVALCANTI

**PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS, FARMACODINÂMICOS E TOXICIDADE
DA HIDROXICLOROQUINA UMA REVISÃO**

RECIFE

2023

AHMAD MACHADO DA CUNHA CAVALCANTI

**PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS, FARMACODINÂMICOS E TOXICIDADE
DA HIDROXICLOROQUINA UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para
conclusão do curso

ORIENTADOR(a): Prof. Andrezza Lins

RECIFE

2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

C167p Cavalcanti, Ahmad Machado da Cunha.
Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da
hidroxicloroquina uma revisão/ Ahmad Machado da Cunha Cavalcanti. -
Recife: O Autor, 2023.

26 p.

Orientador(a): Andrezza Lins.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Hidroxicloroquina. 2. Toxicidade. 3. Lesões. I. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação. Mas se você não fizer nada, não existirão resultados”

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, pois dedicou toda sua vida a poder me dá a melhor educação possível e não me deixar faltar nada, para que eu pudesse seguir em frente e conseguir conquistar meus objetivos, aos meus professores que realizaram de forma honrosa, o papel de mediadores e facilitadores do caminho ao conhecimento, aos meus amigos e familiares que sempre incentivaram e acreditaram desde o começo. E por fim e o mais importante a Deus que sem ele não chegaríamos a lugar nenhum, e que colocou todos a cima citados a minha volta.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.2 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1 BREVE HISTÓRICO DO USO DA HIDROXICLOROQUINA	14
3.2 FARMACOCINÉTICA DA HIDROXICLOROQUINA	15
3.3 FARMACODINÂMICA DA HIDROXICLOROQUINA	15
3.3.1 MECANISMO ANTIVIRAL	15
3.3.2 MECANISMO DE AÇÃO IMUNOMODELADOR	16
3.3.3 MECANISMO DE AÇÃO ANTIMALÁRICO	18
3.4 USO OFF LABEL EM TEMPOS PANDÊMICOS	18
3.5 TOXICIDADE DA HIDROXICLOROQUINA	19
4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO	22
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 TOXICIDADE CARDÍACA.....	28
5.2 TOXICIDADE RETINIANA	29
5.3 OUTRAS TOXICIDADES	30
6. CONCLUSÃO	32
7. REFERÊNCIAS	35

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURAS QUÍMICAS DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA	14
FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS POSSÍVEIS EFEITOS DA HIDROXICLOROQUINA NO CICLO DE REPLICAÇÃO DO CORONAVÍRUS	16
FIGURA 3 – MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LESÃO. CQ, CLOROQUINA; HCQ, HIDROXICLOROQUINA; EPR, EPITÉLIO PIGMENTADO DA RETINA; CNE, CAMADA NUCLEAR EXTERNA; CPE, CAMADA PLEXIFORME EXTERNA.	19
FIGURA 4 - INTERVALO QT NORMAL E PROLONGADO.	20
FIGURA 5 - CARDIOTOXICIDADE AGUDA E CUMULATIVA RELACIONADA À FISIOPATOLOGIA DA HIDROXICLOROQUINA.....	20
FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DOS PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	22
FIGURA 7 - FLUXOGRAMA REPRESENTATIVO DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	23

LISTA DE TABELA E GRÁFICOS

QUADRO 1: DISTRIBUIÇÃO DAS REFERÊNCIAS INCLUÍDAS NA REVISÃO DE LITERATURA, DE ACORDO COM O ANO DE PUBLICAÇÃO, PRIMEIRO AUTOR, TIPO DE ESTUDO, TIPO DE TOXICIDADE, LOCAL DO ESTUDO E QUANTIDADE DE PACIENTES, PRINCIPAIS RESULTADOS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	24
GRÁFICO 1- TIPO DE TOXICIDADE.....	33
GRÁFICO 2- TIPO DE ESTUDOS	33
GRÁFICO 3 - QUANTITATIVO DE CASOS DE PACIENTES ANALISADOS POR PAÍS	34

RESUMO

A hidroxicloroquina recebeu atenção da mídia mundial no tratamento de pacientes durante a pandemia do COVID 19. Esse medicamento é indicado para o uso terapêutico da malária, seu uso durante procedimentos adjacentes mostra níveis de toxicidade que podem ser prejudiciais aos pacientes, causando lesões oftálmicas, cardíacas, dermatológicas entre outras. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo verificar a toxicidade do uso medicamentoso da hidroxicloroquina em pacientes. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com uma avaliação documental e abordagem descritiva cujas pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicos Literatura Latina Americana e do Caribe (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE-PUBMED), usando diferentes combinações de descritores, publicados entre os anos de 2015 a 2023, nos idiomas inglês, espanhol e português. Este estudo revisou 117 artigos científicos, onde 67 foram nos Estados Unidos. Além disso, o ano de 2020 obteve 21,2% a mais de publicações em relação ao ano de 2015. Desse modo, notou-se a prevalência de 44,07% das lesões pelo uso da hidroxicloroquina foram oftálmicas, 35,5% cardíacas, 14,4% dermatológicas e as outras demais porcentagens restantes. Portanto, os resultados obtidos confirmam a toxicidade da hidroxicloroquina no uso de tratamentos adjacentes.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina, Toxicidade, Lesões.

ABSTRACT

Hydroxychloroquine received worldwide media attention in the treatment of patients during the COVID 19 pandemic. This drug is indicated for the therapeutic use of malaria, its use during adjacent procedures shows levels of toxicity that can be harmful to patients, causing ophthalmic, cardiac lesions, dermatological, among others. Therefore, the present study aims to verify the toxicity of the use of hydroxychloroquine in patients. This is an integrative literature review with a documental evaluation and descriptive approach whose searches were carried out in the electronic databases Latin American and Caribbean Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Online System for Search and Analysis of Literature Médica (MEDLINE-PUBMED), using different combinations of descriptors, published between the years 2015 to 2023, in English, Spanish and Portuguese. This study reviewed 117 scientific articles, where 67 were in the United States. In addition, the year 2020 had 21.2% more publications compared to the year 2015. Thus, the prevalence of 44.07% of injuries due to the use of hydroxychloroquine was ophthalmic, 35.5% cardiac, 14.4% dermatological and the remaining percentages. Therefore, the results obtained confirm the toxicity of hydroxychloroquine in the use of adjacent treatments.

Keywords: Hydroxychloroquine, Toxicity, Injuries.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCQ - Hidroxicloroquina

ECA2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

FDA - *Food and Drug Administration*

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

ATP - Adenosina Trifosfato

EPR - Epitélio Pigmentar da Retina

CNE - Camada Nuclear Externa

CPE - Camada Plexiforme Externa

AR - Artrite Reumatoide

1. INTRODUÇÃO

A hidroxicloroquina (HCQ) é um derivado da 4-aminoquinolina que tem sido muito usado para prevenção da malária por anos, é um agente sintético amplamente utilizado no tratamento de diversas doenças devido ao seu efeito anti-inflamatório e também propriedades imunossupressoras (OĞUREL; ÖZER; AKBULUT, et al., 2019). Sendo inserida no mercado por volta de 1955, diferenciando-se da cloroquina por um grupo hidroxila que o torna mais seguro, sendo indicado para o tratamento de doenças como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e discóide e à malária (SINHA; BALAYLA, 2020).

A (HCQ) é usada como fármaco de primeira linha no tratamento de diversas condições autoimunes, apesar de sua eficácia sistêmica estabelecida, seu uso prolongado pode acarretar riscos de perda de visão permanentes devido à toxicidade retiniana. A (HCQ) se acumula no epitélio pigmentar da retina da mácula, levando a danos aos fotorreceptores e, eventualmente, à clássica maculopatia em “olho de boi” na doença muito avançada. A detecção precoce da toxicidade acarretada pela (HQC) é fundamental para prevenir a perda total da visão (CHIU; SHAW; LUONG, et al., 2018).

Segundo Puri, et al., (2008) um dos efeitos colaterais comuns de drogas antimaláricas inclui hiperpigmentação cutânea, que ocorre em até 25% dos pacientes que tomam esses fármacos. A pigmentação azul acinzentada à roxa escura pode começar após aproximadamente 4 meses após a utilização dos fármacos. A pigmentação geralmente começa como forma oval isolada e fundem-se progressivamente em lesões maiores.

Um dos efeitos adversos do uso constante da hidroxicloroquina é o aumento do intervalo QT, que é uma medida da repolarização da membrana cardíaca. As causas do prolongamento do intervalo QT são muitas e variadas, com terapia medicamentosa mais comumente implicada além disso, o prolongamento do intervalo QT é um fator de risco independente para morte cardíaca súbita, independentemente da idade do paciente, frequência cardíaca ou histórico de infarto do miocárdio. Embora raras, as anormalidades da condução cardíaca associadas com uso de hidroxicloroquina incluem, prolongamento do intervalo QT, torsade de pointes e arritmias (MORGAN; PATEL; DVORKINA, 2013).

Durante a pandemia do COVID-19 muito foi falado sobre qual droga utilizar no combate desse vírus e muitos especularam a (HCQ) como uma alternativa mesmo sem muitas evidências sobre sua ação viral. Diante dos estudos feitos por Chai et al., (2018) a (HCQ) teria a capacidade de promover glicosilação da molécula de adesão viral aos seus receptores ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2). Ainda da mesma maneira que foi descrito para a cloroquina, a (HQC) eleva o pH interno dos endossomos/lisossomos que poderá comprometer a atividade de enzimas chave para a liberação do material genético viral. Há comprovações relacionadas à diminuição da síntese de ácidos nucleicos e a capacidade de bloquear atividade do complexo de golgi em sintetizar proteínas essenciais para a elaboração do capsídeo viral.

Segundo Shukla et al., (2019), a hidroxicloroquina é um composto catiônico com alta afinidade pelos lisossomos, ao reduzir o estado do ácido nos lisossomos, eles prejudicam suas funções enzimáticas, resultando na incapacidade de fundir e digerir vários vacúolos autofágicos, isso pode afetar vários tecidos como músculos esqueléticos e cardíacos, bem como nervos periféricos, levando à miotoxicidade ou combinação com a toxicidade nervosa periférica.

A China mostrou uma melhora em 25 dos 31 pacientes no grupo tratado. Tendo em vista os resultados favoráveis e situação desesperadora nascida desta pandemia, o *Food and Drug Administration* (FDA) sob a autorização de uso de emergência recomendou o uso desta droga em doses de 800 mg no primeiro dia e depois 400 mg diariamente por 4 a 7 dias com base na avaliação clínica. No entanto, a dose ideal e a duração da terapia permanecem desconhecidas. Vários ensaios estão em andamento na profilaxia pré-exposição (NAGARAJA; RAMESH; DHAR, et al., 2020).

2. OBJETIVOS

2.2 OBJETIVO GERAL

- Descrever e verificar a toxicidade do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as possíveis toxicidades da hidroxicloroquina diante seu uso.
- Avaliar as possíveis causas das toxicidades do uso da hidroxicloroquina no seu uso a longo e curto prazo.
- Descrever os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

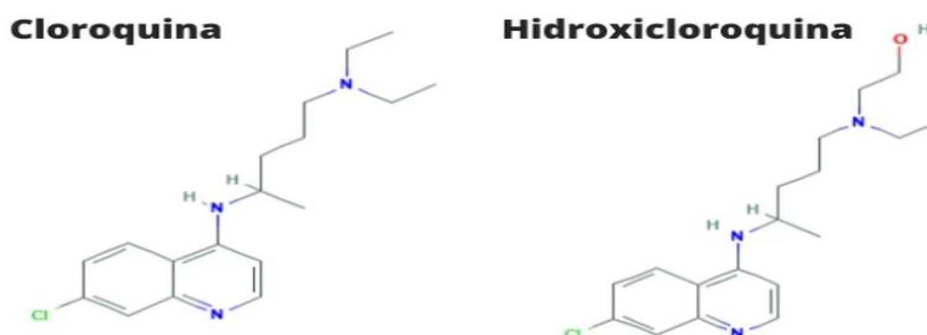
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 BREVE HISTÓRICO DO USO DA HIDROXICLOROQUINA

A hidroxicloroquina foi sintetizada pela primeira vez em 1946 e desde então, tem sido amplamente utilizada para tratar uma variedade de doenças autoimunes. Em 1955, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da hidroxicloroquina para tratar o lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença autoimune que afeta a pele, as articulações e outros órgãos. Durante a pandemia de COVID-19 em 2020, houve um aumento na procura por hidroxicloroquina após estudos pequenos e não controlados sugerir que o fármaco poderia ser eficaz no tratamento da doença. No entanto, estudos maiores e mais rigorosos subsequentes não encontraram benefícios significativos no uso da hidroxicloroquina para tratar COVID-19 e, em alguns casos, observou-se um aumento do risco de efeitos colaterais graves (SINGH; RYAN; KREDO, et al., 2021).

A hidroxicloroquina mostrou ter atividade antimalárica equivalente e ser ligeiramente menos tóxica do que a cloroquina, sendo desenvolvida mais para seu uso em doenças reumatológicas. A hidroxicloroquina é estruturalmente semelhante à cloroquina, possuindo um grupo hidroxila no lugar do grupo etil na cloroquina e foi sintetizada em 1946. Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças reumatológicas são algumas das doenças que podem ser tratadas com o uso da hidroxicloroquina ou cloroquina, mas nos últimos anos, a hidroxicloroquina tem predominado, pelo fato de ser mais seguro, embora a evidência para isso seja fraca (SCHILLING; WHITE, 2021) (Figura 1).

Figura 1 - Estruturas químicas da cloroquina e hidroxicloroquina



Fonte: PubChem (2021)

A hidroxicloroquina é um fármaco relativamente seguro. Seus efeitos colaterais mais comuns englobam sintomas gastrointestinais, prurido e alterações dermatológicas que podem ocorrer em até 10% dos pacientes. Os efeitos colaterais mais graves têm baixa incidência. Eles incluem neuromiopia dos músculos proximais, cardiotoxicidade e retinopatia irreversível. Este último está bem documentado em estudos de longo prazo (SINHÁ; BALAYLA, 2020).

3.2 FARMACOCINÉTICA DA HIDROXICLOROQUINA

A hidroxicloroquina é administrada como sulfato de hidroxicloroquina, e tem um intervalo de tempo de 8 horas para 200 mg, é o tempo entre a absorção oral e sua medição no sangue, normalmente é absorvido na região intestinal superior e tem uma biodisponibilidade total de 70% a 80%, a concentração da hidroxicloroquina pode variar não apenas no plasma, sangue e soro de um paciente individual, mas também entre diferentes pacientes, é intrigante notar que a hidroxicloroquina tem um período de meia-vida de aproximadamente 1 à 2 meses e o tempo médio de residência de quase 1300 h (PAL; PAWAR; GOSWAMI, et al., 2020).

Atualmente, a hidroxicloroquina (HCQ) está acessível apenas como um comprimido administrado por via oral, disponível em 200 mg na forma de sal de sulfato (equivalente a 155 mg de base), a maior parte dos estudos concluiu que as concentrações máximas de HCQ são estimadas para serem observadas no período de 3 a 5 horas, em homens saudáveis que receberam uma única dose oral de 200 mg de HCQ, um pico médio de concentração de HCQ no sangue de 0,1296 mcg/ml foi atingido em 3,26 h, enquanto um pico de concentração plasmática de HCQ de 0,503 mcg/ml foi alcançado em 3,74 h (MORRISETTE; LODISE; SCHEETZ, et al., 2020).

3.3 FARMACODINÂMICA DA HIDROXICLOROQUINA

3.3.1 MECANISMO ANTIVIRAL

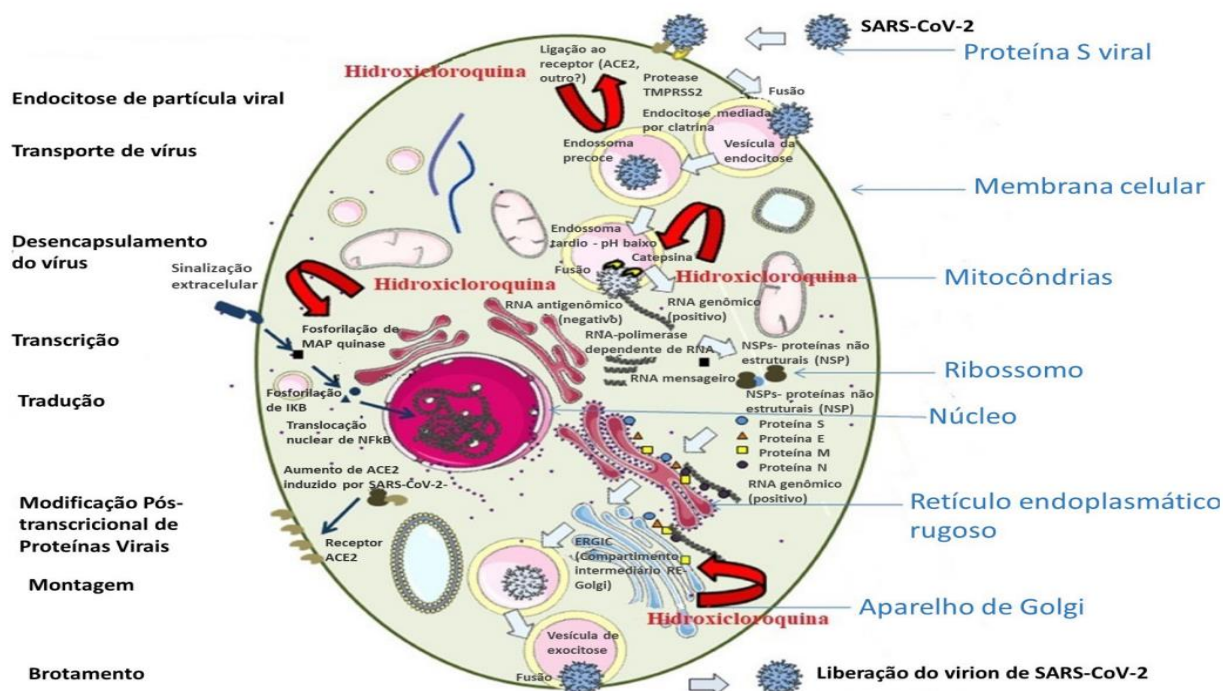
Embora seu mecanismo de ação antiviral não esteja completamente elucidado, sabe-se que a hidroxicloroquina pode agir de várias maneiras para inibir a replicação viral, uma delas é a inibição da entrada do vírus na célula: A hidroxicloroquina pode interferir com a capacidade do vírus de entrar na célula, impedindo a ligação do vírus

aos receptores celulares, interferência na replicação viral: A hidroxicloroquina pode inibir a replicação do vírus ao interferir com a acidificação dos lisossomos, onde ocorre a maturação do vírus (ABDULRAHMAN, ALSAYED, ALMADHI, et al., 2021).

A hidroxicloroquina eleva o pH dentro dos vacúolos intracelulares e modificam processos como a degradação de proteínas por hidrolases ácidas no lisossomo, montagem de macromoléculas nos endossomos e modificação pós-tradução de proteínas no complexo de Golgi (FOX, 1993).

A hidroxicloroquina aumenta o pH endossomal e interfere na glicosilação do receptor celular de SARS-CoV e, portanto, tem o potencial de bloquear a infecção viral. Além disso, a hidroxicloroquina também inibe a quinona redutase-2, que está envolvida na biossíntese do ácido siálico (monossacarídeos ácidos das proteínas transmembrana celulares necessárias para o reconhecimento do ligante), o que torna esse agente um amplo agente antiviral (SINGH; SINGH; SHAIKH, et al., 2020) (Figura 2).

Figura 2 - representação esquemática dos possíveis efeitos da hidroxicloroquina no ciclo de replicação do coronavírus



Fonte: Centro Universitário São Camilo (2020)

3.3.2 MECANISMO DE AÇÃO IMUNOMODELADOR

Um dos principais mecanismos de ação da hidroxicloroquina é a sua capacidade de modular a atividade do sistema imunológico. A droga é capaz de inibir a ativação de células do sistema imune, como linfócitos T e B, reduzindo assim a resposta autoimune que causa os sintomas das doenças autoimunes. Outro mecanismo de ação da hidroxicloroquina é a sua capacidade de interferir na atividade de enzimas importantes para as células do sistema imunológico. Isso pode ajudar a reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, que são responsáveis por muitos dos sintomas das doenças autoimunes (WANG, ZHANG, WEI, et al., 2017).

Além disso, a hidroxicloroquina também pode afetar a produção e atividade de células do sistema imunológico chamadas células dendríticas, que desempenham um papel importante na ativação de outras células do sistema imunológico. Isso pode ajudar a modular ainda mais a resposta imunológica e reduzir a atividade autoimune. A hidroxicloroquina tem vários mecanismos de ação que ajudam a reduzir a atividade autoimune e a inflamação em doenças autoimunes. No entanto, é importante ressaltar que cada doença autoimune é única e pode ter diferentes mecanismos envolvidos em sua patogênese, e o uso da hidroxicloroquina pode variar de acordo com a doença e as características individuais do paciente (PONTICELLI, MORONI, 2017).

A hidroxicloroquina é uma base fraca e têm um volume de distribuição característico e uma meia-vida de cerca de 50 dias. Essa droga interfere na atividade lisossômica e na autofagia, interagem com a estabilidade da membrana e adulteram as vias de sinalização e a atividade transcricional, o que pode gerar uma inibição da produção de citocinas e modulação de certas moléculas co-estimulatórias (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020).

Estudos conduzidos através de eritrócitos humanos mostraram que a porção não protonada de hidroxicloroquina se difunde passivamente através da membrana plasmática e adentra no citosol onde se torna protonada de acordo com a lei de Henderson-Hasselbalch. A protonação impede que o fármaco saia pela membrana plasmática e o mesmo torna-se ionizado dentro das células. O fármaco é acumulado dentro de organelas ácidas por meio de transporte ativo por meio da ligação do (ATP) adenosina trifosfato. No sangue, o fármaco apresenta concentração aproximadamente quatro vezes maior do que no plasma. O acúmulo endossomal constitui a base para a

longa duração de ação da hidroxiclороquina, seu longo tempo de eliminação e grande volume aparente de distribuição (TAREK; SAVARINO, 2020).

3.3.3 MECANISMO DE AÇÃO ANTIMALÁRICO

A hidroxiclороquina pode funcionar de várias maneiras para combater o parasita Plasmodium que causa a doença, Inibição da digestão do parasita podendo interferir com a capacidade do parasita de digerir a hemoglobina, uma proteína encontrada nos glóbulos vermelhos humanos que o parasita usa como fonte de nutrientes, isso pode impedir o desenvolvimento do parasita. Aumento do pH do ambiente intracelular sendo capaz de aumentar o pH do ambiente intracelular no qual o parasita vive, isso pode prejudicar a sobrevivência do parasita. Ativação da resposta imunológica, podendo ativar o sistema imunológico do corpo, ajudando a combater a infecção pela malária (LEI, WU, DONG, et al., 2020).

HCQ liga-se preferencialmente a fosfolipídios, acumulando nos lisossomos que promovem mudanças no pH e direcionam inibição de enzimas lisossômicas. Esses efeitos levam ao comprometimento dos processos de degradação intracelular, juntamente com o acúmulo de produtos metabólicos patológicos (especialmente fosfolipídios e glicogênio) (BRAZÃO; AUTRAN; LOPES, et al., 2021).

3.4 USO OFF LABEL EM TEMPOS PANDÊMICOS

Embora recomendados e seguros quando usados para indicações oficialmente aprovadas, como distúrbios autoimunes ou malária, o risco e o benefício desses fármacos são mal avaliados no COVID-19. Um estudo mundial observacional em pacientes hospitalizados com COVID-19 percebeu que o emprego de um regime contendo hidroxiclороquina (com ou sem um macrólido) não estava relacionado a nenhuma evidência de benefício, mas sim a um aumento no risco de infarto ventricular, arritmias e morte de pacientes no hospital (BELAYNEH, 2020).

No entanto, a eficácia e segurança de HCQ para o tratamento de COVID-19 ainda precisa ser definida, a promoção indiscriminada e o uso generalizado de HCQ levaram a uma extensa escassez, autotratamento e overdoses fatais. A escassez e o aumento dos preços de mercado deixam todos os países vulneráveis a produtos médicos de qualidade inferior e falsificados, e as questões de segurança são

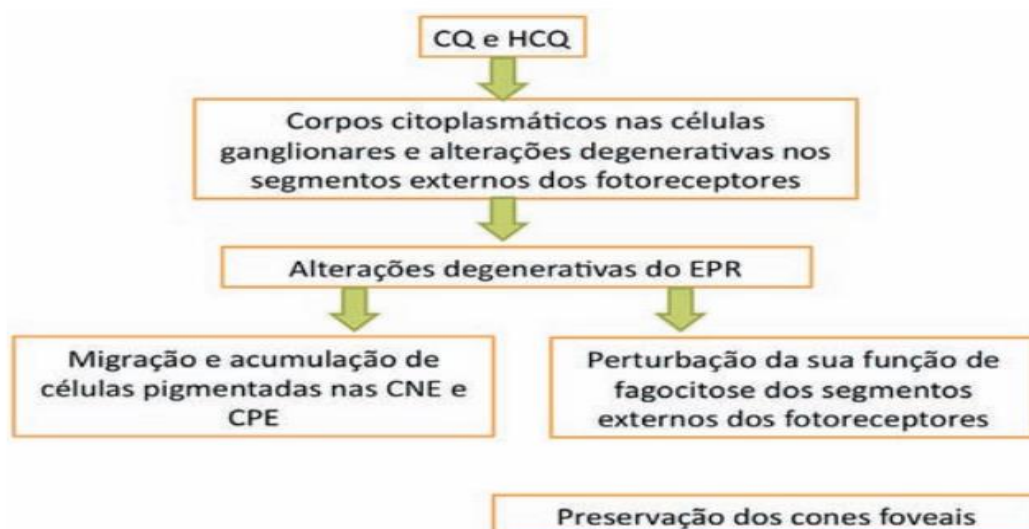
especialmente preocupantes para a África devido às limitações de seu sistema de saúde (ABENA; DECLOEDT; BOTTIEAU, et al., 2020).

3.5 TOXICIDADE DA HIDROXICLOROQUINA

A HCQ é amplamente utilizada para tratar condições autoimunes com benefício comprovado de sobrevida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, no entanto, o uso a longo prazo pode estar associado a toxicidade retiniana irreversível, à sua detecção precoce de alterações retinianas pré-sintomáticas pela introdução de triagem e monitoramento apropriados é obrigatória para limitar a extensão da perda visual irreversível devido à toxicidade retiniana da HCQ (LATASIEWICZ; GOURIER; YUSUF, et al., 2017) (Figura 3).

A retinopatia por hidroxicloroquina é caracterizada por dano ao epitélio pigmentar da retina (EPR) e à retina externa, enquanto a retina interna permanece relativamente intacta. A retina externa e o (EPR) são alimentados pelos coriocapilares, cuja integridade depende da integridade da retina externa. Portanto, é improvável que a coriocapilar seja estruturalmente intacta em olhos com defeito grave na retina externa. Assim, os coriocapilares podem ter danos coincidentes na forma grave de retinopatia associada à HCQ (AHN; RYU; LIM, et al., 2019).

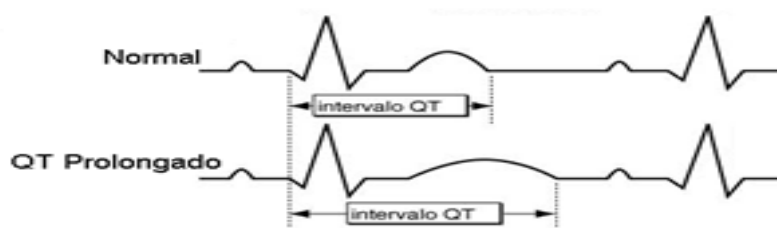
Figura 3 – Mecanismo fisiopatológico de lesão. CQ, cloroquina; HCQ, hidroxicloroquina; EPR, epitélio pigmentado da retina; CNE, camada nuclear externa; CPE, camada plexiforme externa.



Os fármacos antimaláricos como a hidroxicloroquina podem causar arritmias ventriculares, prolongamento do intervalo QT e outras toxicidades cardíacas que podem representar um risco particular para pessoas seriamente doentes, dados esses sérios efeitos adversos potenciais, a interpretação apressada e inadequada da literatura por líderes públicos têm o potencial de causar sérios danos (YAZDANY; KIM, 2020).

A hidroxicloroquina provoca bloqueio dos canais de sódio e cálcio, o que leva a efeitos estabilizadores de membrana, resultando em distúrbios de condução como bloqueio atrioventricular, alargamento do intervalo QRS e prolongamento do intervalo QT (PERS; PADERN, 2020) (Figura 4).

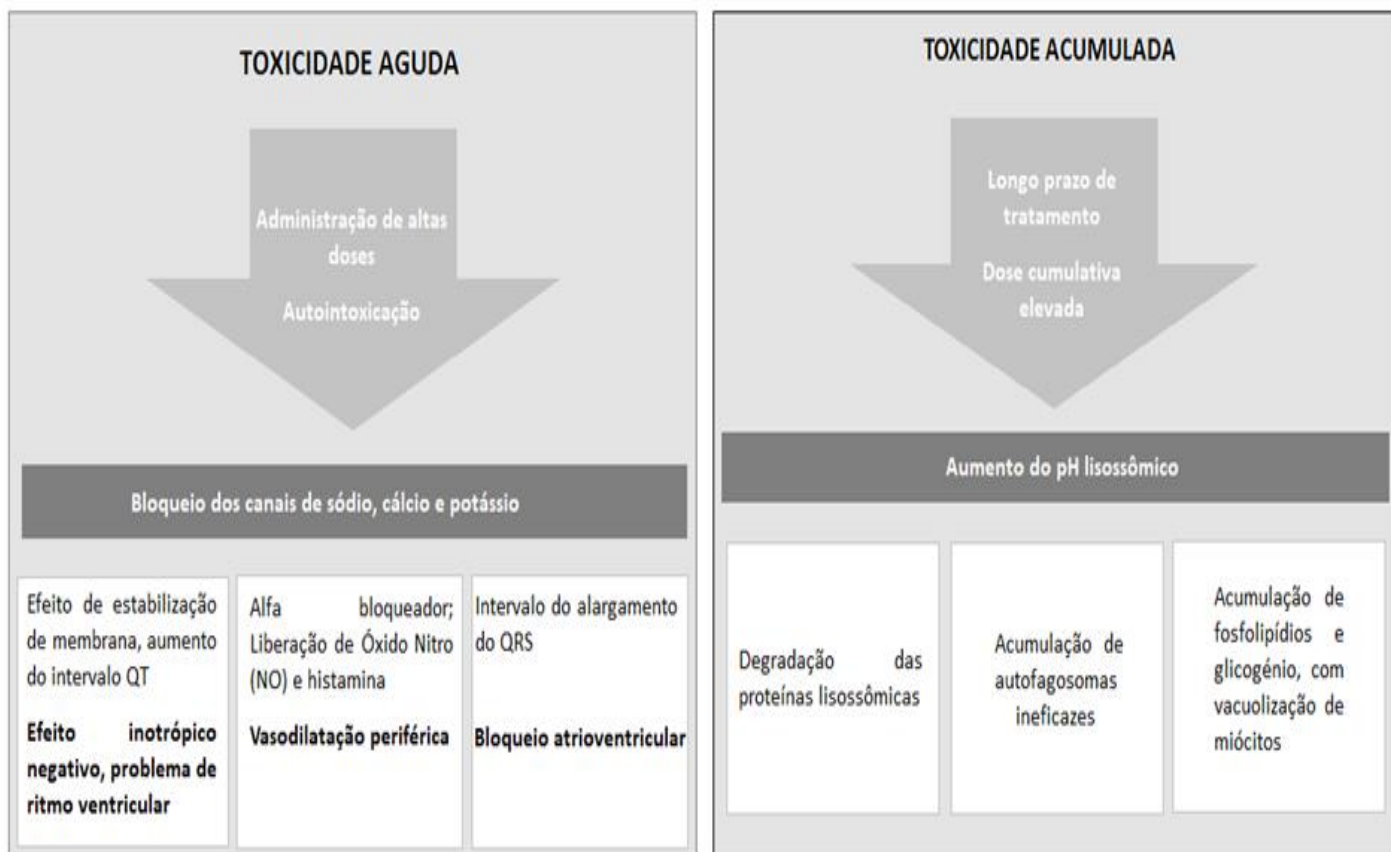
Figura 4 - Intervalo QT normal e prolongado.



Fonte: CIM-RS (2013)

O uso de HCQ está associado com hipertrofia ventricular esquerda, principal alteração miocárdica secundária estando relacionada ao seu uso. Além disso, pacientes com insuficiência cardíaca grave, piora da capacidade de exercício, dispneia e angina podem também ser observados. Na literatura, é descrito que o uso de HCQ pode apresentar efeitos a longo prazo, mesmo após o diagnóstico e suspensão imediata do tratamento, com características clínicas e histológicas por anos. Assim, a cardiomiopatia é um efeito adverso relevante associado ao tratamento com HCQ. Diagnóstico precoce e acompanhamento cardiológico periódico dos pacientes são essenciais para prevenir a cardiotoxicidade e, conseqüentemente, a evolução da insuficiência cardíaca (NISHTALA; GILL; CHYOU, 2020) (Figura 5).

Figura 5 - cardiotoxicidade aguda e cumulativa relacionada à fisiopatologia da hidroxicloroquina.



Fonte: (CHATRE et al., 2018)

O eritoderma, às vezes também chamado de dermatite esfoliativa, é definido como eritema difuso e descamação envolvendo mais de 90% da área total da superfície da pele do corpo. A maioria dos pacientes se queixa de dor e coceira. A esfoliação começa em poucos dias, mas as mudanças no cabelo e nas unhas ocorrem após semanas a meses. As complicações incluem distúrbios hemodinâmicos, metabólicos e infecções. No caso de eritrodermia induzida por hidroxiquina, o início pode ser abrupto com erupções morbiliformes ou urticariformes que coalescem posteriormente em manchas eritematosas vermelhas com ilhas de preservação, que se resolvem mais rapidamente do que outras causas. Reação cutânea adversa a fármacos como lesão maculopapular pruriginosa, embora comum, raramente se apresenta como eritrodermia (PAI; SUDERSHAN; KURUVILLA, et al., 2017).

Segundo Doyno; Sobieraj; Baker, (2021) as toxicidades gastrointestinais são as mais comuns após o início da hidroxiquina. Náuseas, vômitos e diarreia são responsáveis pela maioria das intolerâncias relatadas. Anormalidades da glicose: alterações nas concentrações de glicose no sangue podem ocorrer com a hidroxiquina, mas são raras com o uso terapêutico padrão.

4. DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, no qual foram-se utilizados os procedimentos metodológicos recomendados pela literatura vigente, a saber: 1) Identificação do tema e da questão norteadora; 2) Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3) Categorização dos artigos; 4) Avaliação dos resultados incluídos; 5) Interpretação dos resultados; 6) Síntese do conhecimento. Esse tipo de estudo tem como principal vantagem o fato de permitir investigar uma ampla gama de materiais já elaborados por outros autores, possibilitando o aprimoramento de ideias e conceitos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Figura 6 – Fluxograma dos procedimentos metodológicos



Fonte: Elaboração do autor

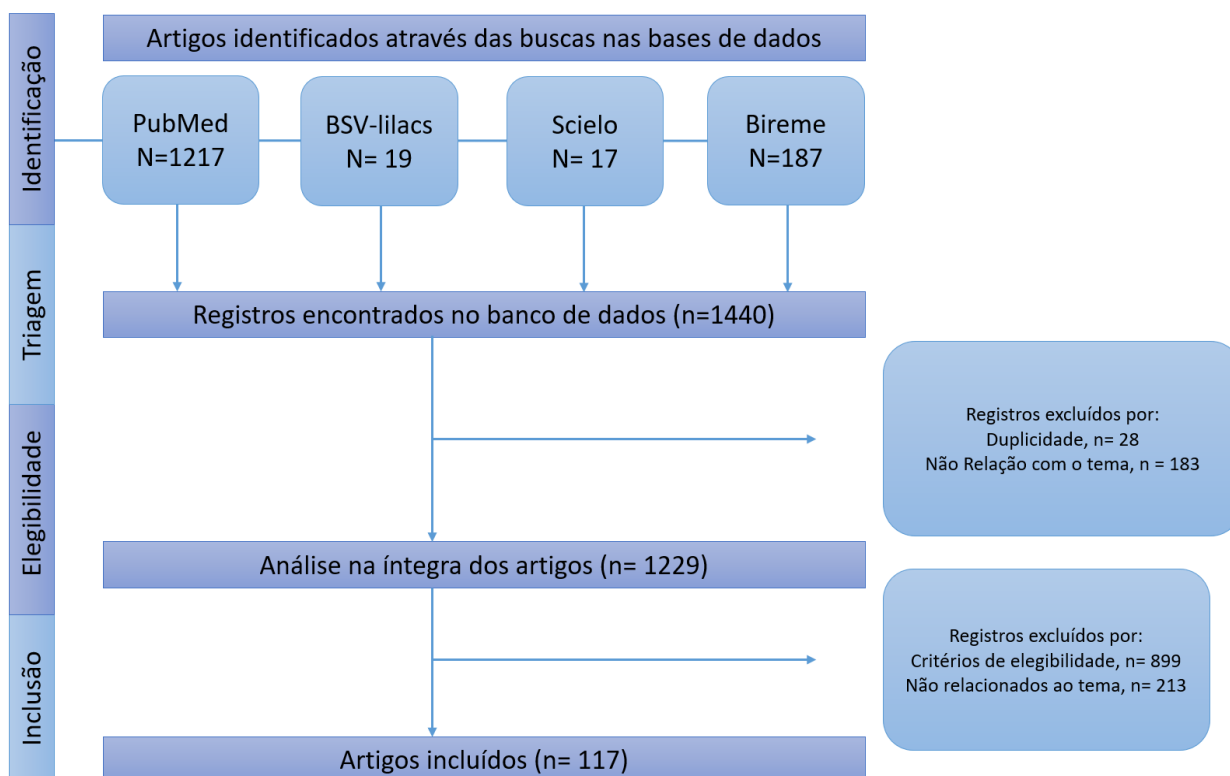
Este estudo baseou-se na pesquisa de artigos publicados no período de 2015 a 2023, nas bases de dados eletrônicas como os da Literatura Latina Americana e do Caribe (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE-PUBMED. Para estabelecer a

amostra do estudo foram selecionados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DECS): “Hidroxicloroquina”, “*Hydroxychloroquine*”, “Toxicidade”, “*Toxicity*”.

Como critério para a inclusão do material literário neste estudo, definiu-se um período de publicação de 8 anos devido à possibilidade de encontrar conteúdos mais atuais sobre o assunto. Foram classificados artigos em português, inglês e espanhol. materiais literários que não estivessem diretamente relacionados ao tema proposto pela obra e ano estipulado foram rejeitados como critérios de exclusão.

A partir das palavras-chave utilizadas e dos critérios de inclusão e exclusão descritos na seção anterior, pela leitura dos títulos e resumos, foram encontrados 1440 artigos. Em seguida, após uma segunda leitura mas aprofundada dos materiais selecionados lendo seus resumos, foram excluídos 28 artigos por duplicidade, 396 por não terem relação direta com o tema proposto pelo trabalho e 899 por critérios de elegibilidade, permanecendo no estudo 117 artigos, como mostra a Figura 6.

Figura 7 - fluxograma representativo do processo de seleção dos estudos.



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 117 estudos publicados nas bases de dados consultadas e que atendiam aos critérios de elegibilidade. Todos se constaram de pesquisas do tipo revisão de literatura, estudo transversal, de coorte, de caso, ensaio, estudo longitudinal, observacional, entre outros que foram categorizados de acordo com seu ano de publicação, primeiro autor, tipo de estudo, tipo de toxicidade, local do estudo e quantidade de pacientes. No entanto para os resultados e discussões foram selecionados 50 artigos nos quais tinham os tipos de estudos mais complexos e que mostraram mais informações e os quais melhor se enquadram na temática abordada. A revisão dos textos em busca das respostas para a questão norteadora resultou na construção de um Quadro sinóptico apresentado a seguir.

Quadro 1: Distribuição das referências incluídas na revisão de literatura, de acordo com o ano de publicação, primeiro autor, tipo de estudo, tipo de toxicidade, local do estudo e quantidade de pacientes, principais resultados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Ano	Primeiro Autor	Tipo De Estudo	Tipo De Toxicidade	Local De Estudo	Quantidade De Pacientes
2015	LEE	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Estados Unidos	218
2015	TSANG	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Estados Unidos	243
2015	CAIROLI	Estudo Clínico não Randomizado	Cardíaca	Uruguai	42
2016	MOTARJEMIZADEH	Estudo Transversal	Oftálmica	Estados Unidos	60
2016	SCARINCI	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Estados Unidos	10
2017	PAI	Relato de Caso	Dermatológica	Índia	1
2017	LATASIEWICZ	Série de Casos	Oftálmica	Estados Unidos	3

2017	TELEK	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Turquia	95
2017	DERYA	Estudo Transversal	Oftálmica	Turquia	90
2017	AHN	Estudo Transversal	Oftálmica	Coreia do Sul	124
2018	GAMEIRO FILHO	Estudo Transversal	Oftálmica	Brasil	436
2018	CHATRE	Revisão Sistemática	Cardíaca	Estados Unidos	NA
2018	CHIU	Estudo de Coorte	Oftálmica	Estados Unidos	23362
2018	WOLSTENCROFT	Estudo de Coorte	Dermatológica	Estados Unidos	111
2018	CHATRE	Revisão Sistemática	Cardíaca	França	127
2019	OĞUREL	Estudo Transversal	Oftálmica	Estados Unidos	62
2019	CABRAL	Estudo Transversal	Oftálmica	Brasil	217
2019	UGWUEGBU	Estudo Caso-Controle	Oftálmica	Estados Unidos	14
2019	AHN	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Coreia do Sul	20
2019	SINGH	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Estados Unidos	2867
2019	GARRITY	Estudo Caso-Controle	Oftálmica	Estados Unidos	10

2019	SHUKLA	Relato de Caso	Muscular	Estados Unidos	1
2019	SAUER	Estudo Transversal	Oftálmica	Estados Unidos	36
2019	SINGH	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Estados Unidos	2867
2020	KELLY	Estudo Transversal	Cardíaca	Irlanda	134
2020	FALCÃO	Relato de Caso	Hepática	Brasil	1
2020	LENFANT	Estudo de Coorte	Oftálmica	França	23 e 573
2020	NAGARAJA	Estudo Transversal	Várias	Índia	166
2020	MERCURO	Estudo de Coorte	Cardíaca	Estados Unidos	90
2020	ROSENBERG	Estudo de Coorte	Cardíaca	Estados Unidos	1438
2020	SATO	Estudo Longitudinal	Neurológica	Japão	520
2020	ROSENBERG	Estudo de Coorte	Cardíaca	Estados Unidos	1438
2020	VOISIN	Estudo Transversal	Cardíaca	Estados Unidos	50
2020	SALEM	Estudo Longitudinal	Cardíaca	Estados Unidos	NA
2020	PERS	Revisão de Literatura	Cardíaca	Estados Unidos	NA

2020	NISHTALA	Estudo de Coorte	Cardíaca	Estados Unidos	334
2020	SINGH	Estudo Longitudinal	Cardíaca	Estados Unidos	NA
2021	BRAZÃO	Revisão de Literatura	Cardíaca	Estados Unidos	NA
2021	KELLY	Estudo Transversal	Cardíaca	Estados Unidos	134
2021	NADDAF	Estudo Longitudinal	Cardíaca	Estados Unidos	13
2021	WONG	In Vitro	Cardíaca	China	NA
2021	MELO	Estudo Transversal	Cardíaca	Brasil	402
2021	CINAR	Estudo de Coorte	Oftálmica	Brasil	28
2021	DIAZ-AROCUTIPA	Metanálise	Cardíaca	Peru	13087
2021	ROMANI	Estudo Longitudinal	Cardíaca	Estados Unidos	250
2021	STEWART	Estudo Longitudinal	Cardíaca	Estados Unidos	20371
2021	MAJEWSKI	Estudo Longitudinal	Oftálmica	Polônia	152
2021	JORDAAN	In Vitro	Cardíaca	Estados Unidos	NA
2021	KOH	Estudo Transversal	Cardíaca	Malásia	446
2021	FALCÃO	Estudo de Coorte	Hepática	Portugal	149

Fonte: Elaboração do autor

Dentro das nossas discussões optamos por dar ênfase as toxicidades acarretadas pela hidroxiclороquina.

5.1 TOXICIDADE CARDÍACA

Decorrente dos estudos de Pers, et al., (2020), entende-se que, embora a hidroxiclороquina pareça ser geralmente bem tolerada por pacientes com artrite reumatoide (AR), a toxicidade cardíaca é um efeito adverso iatrogênico raro e grave. Mais estudos são necessários para explorar melhor essa toxicidade cardíaca e sua importância. Devido à variabilidade e não especificidade da toxicidade cardíaca associada à hidroxiclороquina, o diagnóstico preciso é difícil, especialmente em pacientes com (AR), que frequentemente apresentam comorbidades cardiovasculares.

Após estudos feitos por Chatre, et al., (2018) notou-se que a hidroxiclороquina é amplamente utilizada no tratamento de longo prazo da doença do tecido conjuntivo e geralmente considerada segura. No entanto, o distúrbio cardíaco relacionado à hidroxiclороquina é um evento adverso raro, mas grave, que pode levar à morte. Manifestações cardíacas relacionadas à hidroxiclороquina, mesmo distúrbios de condução sem repercussão, podem ser manifestações iniciais de toxicidade e são potencialmente irreversíveis. Portanto, a suspensão do tratamento é necessária quando as manifestações cardíacas estão presentes.

Em contrapartida estudos realizados por Mercurio et al., (2020) divergem dos resultados apresentados por Chatre, et al., (2018) e Pers, et al., (2020) em relação a incidência da toxicidade cardíaca, pois os resultados do primeiro citado mostram que dentro de um período de observação de 4 semanas, 21 de 90 pacientes (23%) tratados com hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina mais azitromicina apresentaram prolongamento significativo do intervalo QT ou QTc de 60 milissegundos ou mais. Isso reforça a atenção que deve ser dada a esse tipo de tratamento pois a incidência pode ser elevada e os riscos podem ser graves. A recomendação do *American College of Cardiology* foi para avaliação de risco basal, monitoramento frequente do intervalo QTc e cortes rígidos para interrupção da terapia.

Corroborando com os estudos de Mercurio et al., (2020) os estudos de Romani et al., (2021) mostram resultados que promovem alertas antes de iniciar um tratamento com HCQ em pacientes, independentemente de sua indicação. Cada paciente deve se beneficiar do monitoramento basal e iterativo, seja em curto ou longo prazo. Além de um exame clínico completo, isso deve incluir o respeito de suas contraindicações e precauções de uso, monitoramento regular de ECG e monitoramento de drogas terapêuticas. Pois a cardiotoxicidade pode ser relativamente alta em pacientes que possuem ou não alguma comorbidade, levando assim a possíveis danos irreversíveis a saúde ou até mesmo a morte.

5.2 TOXICIDADE RETINIANA

Segundo estudos clínicos realizados por Latasiewicz, et al., (2017), demonstraram que a HCQ é amplamente utilizada para tratar condições autoimunes com benefício comprovado de sobrevida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). No entanto, o uso a longo prazo pode estar associado a toxicidade retiniana irreversível. Esses casos destacam que a HCQ, como a cloroquina, também pode causar perda visual em indivíduos suscetíveis. A detecção precoce de alterações retinianas pré-sintomáticas pela introdução de triagem e monitoramento apropriados é obrigatória para limitar a extensão da perda visual irreversível devido à toxicidade retiniana da HCQ.

Em concordância com Latasiewicz, et al., (2017), estudos feitos por Lee, et al., (2015) descobriu-se que um padrão recém-descrito de retinopatia pericentral causada por HCQ, entre pacientes asiáticos nos Estados Unidos era mais prevalente entre pacientes coreanos com toxicidade, em oposição ao clássico padrão parafoveal “olho de boi”. Essa descoberta fortalece a sugestão de que talvez seja necessário modificar as recomendações de triagem para toxicidade de HCQ em pacientes asiáticos. Como esse padrão periférico não era uma apresentação esperada da retinopatia HCQ, vários pacientes foram acompanhados até que a causa do dano se tornasse clara. O uso continuado de HCQ (por pelo menos 1 ano) mostrou uma progressão centrípeta constante de ruptura zona do elipsóide e hiperfluorescência. Houve também perda

adicional da zona do elipsóide após a interrupção da droga em olhos com envolvimento do epitélio pigmentar da retina (EPR).

De acordos com estudos realizados por CINAR; YUCE; ASLAN, (2021), os resultados encontrados revelaram uma deterioração significativa na circulação microvascular macular em pacientes tratados com HCQ. A retinopatia induzida por HCQ é uma condição clínica que ocorre em pacientes que recebem >6,5 mg/kg de dose diária, caracterizada por comprometimento da acuidade visual e deterioração do campo visual.

5.3 OUTRAS TOXICIDADES

De acordo com Pai, et al., (2017) o eritroderma, às vezes também chamado de dermatite esfoliativa, é definido como eritema difuso e descamação envolvendo mais de 90% da área total da superfície da pele do corpo. A eritrodermia é caracterizada por eritema difuso e descamação da pele envolvendo mais de 90% da área total da superfície corporal da pele. Raramente foi relatado eritroderma induzido por drogas com hidroxicloroquina.

Diante de estudos realizados Wolstencroft; Casciola-Rosen; Fiorentino, (2018) o sulfato de hidroxicloroquina é um tratamento comum e eficaz para dermatomiosite cutânea, mas tem sido associado a erupções cutâneas agudas em até 31% dos pacientes, podendo estar relacionado a presença de autoanticorpos presentes nestes pacientes e estando associado a possíveis efeitos adversos. Muitos pacientes apresentaram piora aguda de sua doença de pele associada à dermatomiosite após a exposição à hidroxicloroquina. O mecanismo de ação dos antimaláricos agentes na dermatomiosite permanece incerto. Agentes antimaláricos interferem com o tráfego endossomal, acidificação lisossômica, fusão e autofagia, que inibe a apresentação do antígeno e causa apoptose das células T de memória.

Segundo estudos realizados por Nagaraja, et al., (2020), a análise do perfil de efeitos colaterais destacou que 63 (37,9%) dos profissionais de saúde participantes tiveram pelo menos uma reação adversa após o uso da droga. Vários participantes experimentaram mais de um efeito colateral sistêmico. Entre eles, os efeitos

gastrointestinais tiveram a incidência máxima com 51 (30,7%) eventos de reação adversa a o fármaco. Seguiram-se eventos inespecíficos 27 (16,2%), efeitos neurológicos 19 (11,4%), psiquiátricos 8 (4,8%), cardiovasculares 6 (3,6%), dermatológicos 6 (3,6%), oftalmológicos 4 (2,4%) e respiratório 1 (0,6%).

No caso relatado por falcão; melissa; de goes, (2020) relata o paciente com quadro respiratório agudo, síndrome de angústia devido ao COVID-19 apresentou um rápido aumento das transaminases após a introdução da HCQ, seguida de rápida redução após a suspensão da droga. A disfunção hepática e a elevação das enzimas hepáticas foram relatadas em 30-60% dos casos de COVID-19, mais frequentemente em pacientes internados na UTI, embora com apenas leves elevações das enzimas hepáticas.

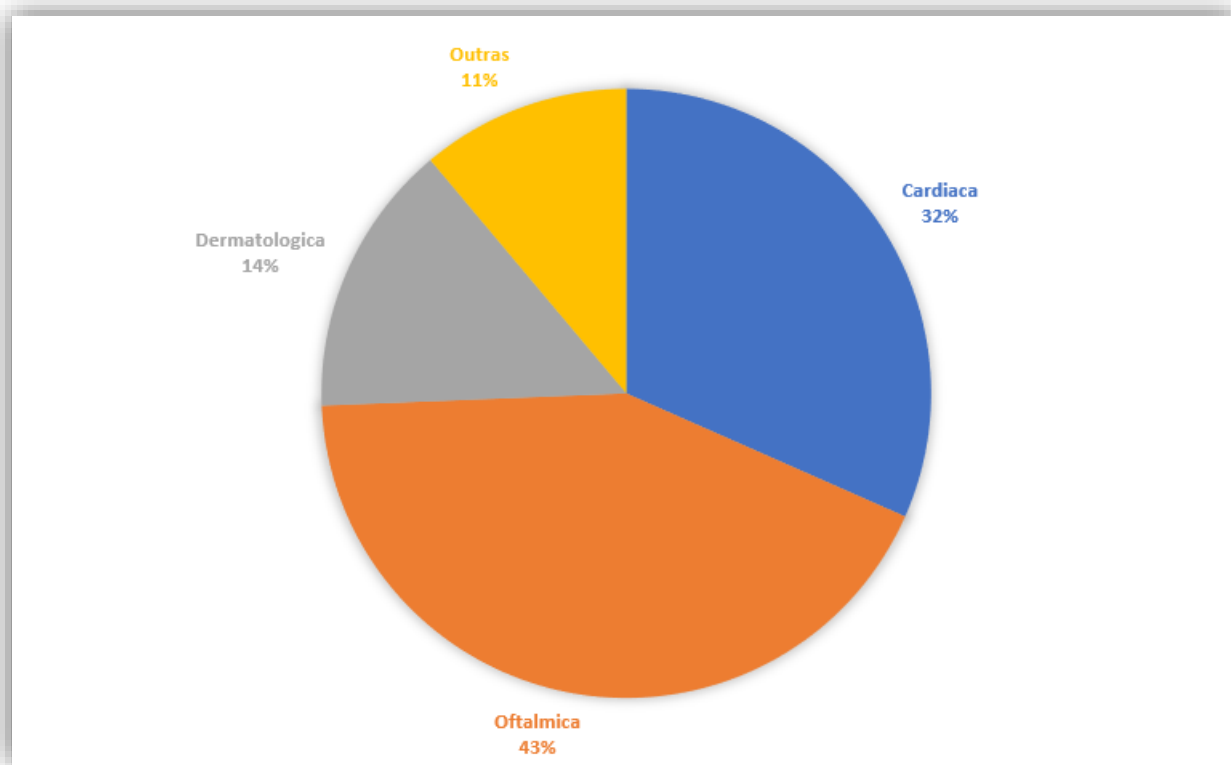
6. CONCLUSÃO

Conforme resultados observados nos artigos analisados, nota-se que o uso da hidroxicloroquina em tratamentos diferentes como na Pandemia por Sars-Cov 2 apresentaram efeitos de toxicidade nos pacientes, e isso tornou-se mais perceptível nos anos de 2019 a 2021. Portanto, entende-se que o melhor caminho é buscar por outras opções terapêuticas que possam ser benéficas no tratamento da Covid-19, visando melhorar o quadro clínico dos pacientes acometidos pela doença.

Conclui-se que o uso prolongado ou não da hidroxicloroquina pode causar diretamente algum tipo de toxicidade, por isso seu uso só deve ser feito com prescrição ou indicação médica e seu devido acompanhamento farmacoterapêutico a fim de minimizar qualquer risco à saúde.

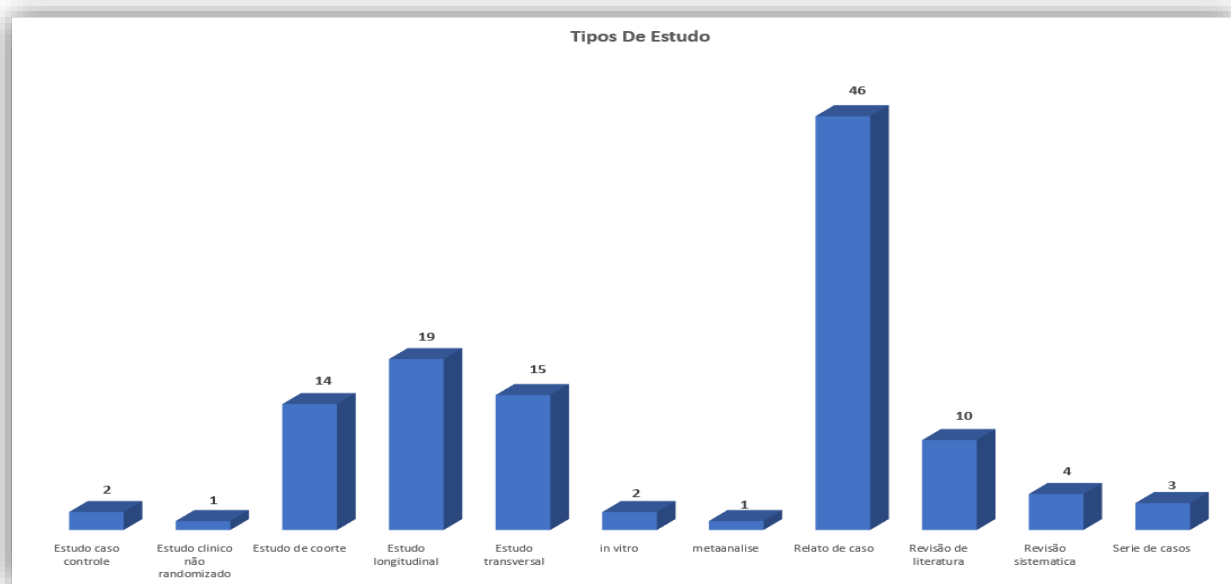
Através dos artigos incluídos dentro do nosso trabalho conseguimos formular alguns gráficos.

Gráfico 1- Tipo de toxicidade

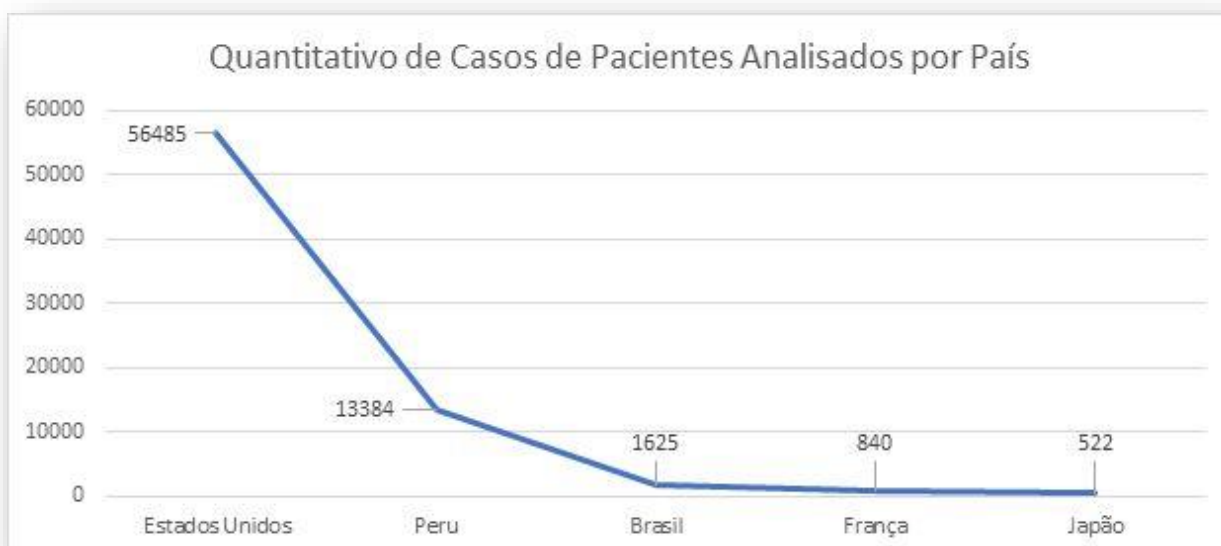


Fonte: Elaboração do autor

Gráfico 2- Tipo de estudos



Fonte: Elaboração do autor

Gráfico 3 - Quantitativo de Casos de Pacientes Analisados por País

Fonte: Elaboração do autor

No (Gráfico 1) mostra quantidade das toxicidades abordadas no trabalho em porcentagem, já no (Gráfico 2) apresenta os tipos de estudos que foram incluídos e estão presentes no trabalho e o (Gráfico 3) traz o quantitativo dos cinco países que mais tiveram pacientes expostos a hidroxicloroquina.

7. REFERÊNCIAS

CHAI, Peter R. et al. Novichok agents: a historical, current, and toxicological perspective. **Toxicology communications**, v. 2, n. 1, p. 45-48, 2018.

CHIU, Stephan Y. et al. Coding patterns used by ophthalmologists for hydroxychloroquine retinal toxicity. **Clinical ophthalmology**, p. 2261-2265, 2018.

OĞUREL, Tefvik et al. Corneal thickness and endothelial changes in long-term hydroxychloroquine use. **Cutaneous and ocular toxicology**, v. 38, n. 3, p. 286-289, 2019.

SHUKLA, Saurabh et al. Pearls & Oysters: hydroxychloroquine-induced toxic myopathy mimics Pompe disease: critical role of genetic test. **Neurology**, v. 92, n. 7, p. e742-e745, 2019.

SCHILLING, William HK; WHITE, Nicholas J. Does hydroxychloroquine still have any role in the COVID-19 pandemic?. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 22, n. 10, p. 1257-1266, 2021.

SINHA, Neeraj; BALAYLA, Galit. Hydroxychloroquine and COVID-19. **Postgraduate medical journal**, v. 96, n. 1139, p. 550-555, 2020.

PAL, Amit et al. Hydroxychloroquine and Covid-19: a cellular and molecular biology based update. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 3, p. 274-284, 2020.

MORRISETTE, Taylor et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of hydroxychloroquine and dose selection for COVID-19: putting the cart before the horse. **Infectious diseases and therapy**, v. 9, p. 561-572, 2020.

FOX, Robert I. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. In: **Seminars in arthritis and rheumatism**. WB Saunders, 1993. p. 82-91.

SCHREZENMEIER, Eva; DÖRNER, Thomas. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 155-166, 2020.

TAREK, Mohammad; SAVARINO, Andrea. Pharmacokinetic basis of the hydroxychloroquine response in COVID-19: implications for therapy and prevention. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 45, p. 715-723, 2020.

BRAZÃO, Stephani Correia et al. Effects of Chloroquine and Hydroxychloroquine on the Cardiovascular System-Limitations for Use in the Treatment of COVID-19. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 34, p. 211-222, 2021.

YAZDANY, Jinoos; KIM, Alfred HJ. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: what every clinician should know. **Annals of internal medicine**, v. 172, n. 11, p. 754-755, 2020.

NAGARAJA, Bada Sharanappa et al. HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern. **Journal of Public Health**, v. 42, n. 3, p. 493-503, 2020.

BELAYNEH, Anteneh. Off-label use of chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19 treatment in Africa against WHO recommendation. **Research and reports in tropical medicine**, p. 61-72, 2020.

ABENA, Pascale M. et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention or Treatment of COVID-19 in Africa: Caution for Inappropriate Off-label Use in Healthcare Settings. **Am J Trop Med Hyg**, p. 1184-1188, 2020.

LATASIEWICZ, Marta et al. Hydroxychloroquine retinopathy: an emerging problem. **Eye**, v. 31, n. 6, p. 972-976, 2017.

AHN, Seong Joon et al. Toxic effects of hydroxychloroquine on the choroid: evidence from multimodal imaging. **Retina**, v. 39, n. 5, p. 1016-1026, 2019.

PERS, Yves-Marie; PADERN, Guillaume. Revisiting the cardiovascular risk of hydroxychloroquine in RA. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 12, p. 671-672, 2020.

NISHTALA, Prasad S.; GILL, Sakirat; CHYOU, Te-yuan. Analysis of the US FDA adverse event reporting system to identify adverse cardiac events associated with hydroxychloroquine in older adults. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 29, n. 12, p. 1689-1695, 2020.

PAI, Sunil B. et al. Hydroxychloroquine-induced erythroderma. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 49, n. 1, p. 132, 2017.

PURI, Puja K. et al. Hydroxychloroquine-induced hyperpigmentation: the staining pattern. **Journal of cutaneous pathology**, v. 35, n. 12, p. 1134-1137, 2008.

MORGAN, Nadia D.; PATEL, Sheetal V.; DVORKINA, Olga. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 5, p. 286-288, 2013.

SINGH, Awadhesh Kumar 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**, v. 14, n. 3, p. 241-246, 2020.

WANG, Shi-Qin et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2017.

PONTICELLI, C.; MORONI, G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). **Expert opinion on drug safety**, v. 16, n. 3, p. 411-419, 2017.

ABDULRAHMAN, Abdulkarim et al. The efficacy and safety of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: a multicenter national retrospective cohort. **Infectious diseases and therapy**, v. 10, p. 439-455, 2021.

LEI, Zi-Ning et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of malaria and repurposing in treating COVID-19. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 216, p. 107672, 2020.

NAGARAJA, Bada Sharanappa et al. HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern. **Journal of Public Health**, v. 42, n. 3, p. 493-503, 2020.

DOYNO, Cassandra; SOBIERAJ, Diana M.; BAKER, William L. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. **Clinical Toxicology**, v. 59, n. 1, p. 12-23, 2021.

LATASIEWICZ, Marta et al. Hydroxychloroquine retinopathy: an emerging problem. **Eye**, v. 31, n. 6, p. 972-976, 2017.

PERS, Yves-Marie; PADERN, Guillaume. Revisiting the cardiovascular risk of hydroxychloroquine in RA. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 12, p. 671-672, 2020.

SINGH, Bhagteshwar et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2021.

CHATRE, Clotilde et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. **Drug safety**, v. 41, p. 919-931, 2018.

LEE, Dong Hoon et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. **Ophthalmology**, v. 122, n. 6, p. 1252-1256, 2015.

WOLSTENCROFT, Paige W.; CASCIOLA-ROSEN, Livia; FIORENTINO, David F. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis. **JAMA dermatology**, v. 154, n. 10, p. 1199-1203, 2018.

FALCÃO, Melissa Barreto; DE GOES CAVALCANTI FILHO, L. P.; NMF, Antunes de Brito CA. Case report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with novel coronavirus disease (COVID-19). **Am. J. Trop. Med. Hyg**, n. 102, p. 6, 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.