

Produção: Centro de Informações de Medicamentos da UFC (CIM)
Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE)

A importância do monitoramento das reações adversas no uso da cloroquina e hidroxicloroquina no combate ao COVID-19

Introdução



No contexto atual da pandemia decorrente do novo coronavírus humano (COVID-19), a pesquisa por terapias farmacológicas e imunobiológicas para mitigar esse vírus tornou-se crescente. Por ser uma doença nova, ainda não há evidências científicas suficientes que comprovem a eficácia de medicamentos para tratar as infecções pelo coronavírus. Decorrente disso, alguns fármacos têm sido utilizados no tratamento, sendo eles: hidroxicloroquina e a cloroquina.

Medicamentos dessa classe terapêutica já são disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamentos de outras doenças, como a malária, lúpus e artrite reumatóide. Os pacientes com COVID-19 que estão sob uso desses medicamentos devem ter um acompanhamento farmacoterapêutico, pois os mesmos possuem muitos efeitos adversos. O Ministério da Saúde lançou a Nota Informativa de N° 5/2020, que indica o uso de cloroquina e hidroxicloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. O protocolo prevê cinco dias de tratamento e é indicado apenas para pacientes hospitalizados. De acordo com esta Nota, a cloroquina e hidroxicloroquina podem complementar os outros suportes utilizados no tratamento do paciente no Brasil, como assistência ventilatória e medicamentos para os sintomas, como febre e mal-estar. Tanto a cloroquina e a hidroxicloroquina não são indicadas para prevenir a doença e nem tratar casos leves.

A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos. A Nota Informativa aponta a situação clínica do paciente e a recomendação quanto à dose dos medicamentos para a COVID-19:

Para pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19(*) e casos críticos da COVID-19():**

Difosfato de Cloroquina*: 3 comprimidos de 150mg 2x/dia no 1º dia (900mg de dose de ataque), seguido de 3 comprimidos 150mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450mg/dia)**

Hidroxicloroquina: 1 comprimido 400mg 2x/dia no 1º dia (800mg de dose de ataque), seguido de 1 comprimido 400mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º, 5º dias (400mg/dia)

Notas explicativas

:(*) Dispneia, frequência respiratória $\geq 30/\text{min}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ e/ou filtração pulmonar $> 50\%$ dentro das 24 às 48 horas;

() Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos;**

(*) Para pacientes abaixo de 60 kg, fazer ajuste de 7,5mg/kg de peso;**

É interessante comentar que as doses que estão sendo utilizadas nessas condições são maiores que aquelas usadas em outras situações como, a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico, onde os clínicos já estão mais familiarizados com o uso terapêutico desses medicamentos. É de amplo conhecimento a ocorrência das reações adversas do medicamento cloroquina e seu análogo hidroxicloroquina, inclusive reações consideradas graves. Os eventos adversos relatados a longo prazo devido ao uso da cloroquina incluem retinopatia e distúrbios cardiovasculares. Considera-se que o uso de cloroquina ou de hidroxicloroquina pode ser seguro, embora, a janela terapêutica (margem entre a dose terapêutica e dose tóxica) seja estreita. Considerações clínicas importantes no uso da cloroquina: Verificar o eletrocardiograma (ECG) antes do início, risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes prolongadores do intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes. Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%. Vale ressaltar que é importante que os profissionais estejam atentos a ocorrência possíveis reações adversas, as quais devem ser devidamente notificadas.

Importante!

Importante alertar para a overdose que é fatal! Isso devido aos rápidos efeitos cardíacos. Muitos medicamentos também aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT, o que expõe a torsades de pointes potencialmente fatais: em particular, neurolépticos, anti-histamínicos H1 usados em alergias, certos tratamentos para angina, antibióticos macrólidos, incluindo azitromicina (Zithromax^o ou outro). O risco de torsade de pointes aumenta em caso de hipocalcemia, causada principalmente por medicamentos como diuréticos, laxantes, estimulantes beta-2 usados na asma ou na doença pulmonar obstrutiva crônica. Este risco também é aumentado pela bradicardização de medicamentos como betabloqueadores, certos bloqueadores dos canais de cálcio, medicamentos usados na doença de Alzheimer

Considerando o uso off label da hidroxicloroquina e da cloroquina no contexto atual do COVID-19, salientamos a importância de notificar as reações contidas no quadro deste alerta através do site www.gpuim.ufc.br no link CEFACE enviando anexada a ficha de notificação ou pelo formulário de notificação de reações adversas, disponível no endereço eletrônico do VigiMed/Anvisa: <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR> (cidadão e profissional de saúde liberal)

Quadro de Reações adversas

Reações adversas do difosfato de cloroquina

Efeitos cardiovasculares: hipotensão, vasodilatação, supressão da função miocárdica, alargamento do complexo QRS e anormalidade da onda T, arritmias cardíacas, parada cardíaca, cardiomiopatia.

Efeitos cardiovasculares: hipotensão, vasodilatação, supressão da função miocárdica, alargamento do complexo QRS e anormalidade da onda T, arritmias cardíacas, parada cardíaca, cardiomiopatia.

Efeitos oftalmológicos: Distúrbios visuais como visão turva e dificuldade de foco; miopia.

Efeitos dermatológicos: Queda de cabelo, descoloração pigmentar dos cabelos, pigmentação preta azulada das membranas da mucosa e pele, fotossensibilidade.

Efeitos otológicos: zumbido, redução da audição, surdez nervosa.

Efeitos cardiovasculares: hipotensão, vasodilatação, supressão da função miocárdica, alargamento do complexo QRS e anormalidade da onda T, arritmias cardíacas, parada cardíaca, cardiomiopatia.

Efeitos metabólicos: disfunção hepática e hepatite.

Reações adversas da hidroxicloroquina

Efeitos oftalmológicos: Retinopatia: tratada como de frequência incomum, existindo o risco de progressão da doença caso o tratamento não seja suspenso, com alterações na pigmentação e do campo visual.

Efeitos cardiovasculares: cardiomiopatia – que pode resultar em insuficiência cardíaca e em alguns casos com desfecho fatal.

Efeitos dermatológicos: Casos de eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, fotossensibilidade e casos isolados de dermatite esfoliativa

Efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC): convulsão.

Efeitos otológicos: zumbido e surdez.

Efeitos metabólicos: Insuficiência hepática fulminante.

Outros: Miopatia dos músculos esqueléticos ou neuromiopia levando à fraqueza progressiva e atrofia dos músculos proximais; Depressão da medula óssea.

Referências

Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS

Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide.

Bula do QUINACRIS® difosfato de cloroquina 250mg

Bula do PLAQUINOL® sulfato de hidroxicloroquina: 200mg e 400mg.

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 5, de 16 de março de 2020. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus eritematoso sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Revisão Sistemática Rápida sobre alternativas terapêuticas para coronavírus humano. Brasília, 2020.

Revista Prescrire. Disponível em: <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58619/0/PositionDetails.aspx>

CHLOROQUINE (Rx). 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/chloroquine-phosphate-chloroquine-342687#4>. Acesso em: 2 abr. 2020.

HYDROXYCHLOROQUINE sulfate (Rx). 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/plaquenil-hydroxychloroquine-sulfate-343205#4>. Acesso em: 2 abr. 2020.

Elaboradores:

Alan Queiroz - Estudante/Estagiário do CEFACE
Lucas Barbosa - Estudante/Estagiário do CIM

Ana Claudia Brito - Farmacêutica do CIM
Eudiana Vale - Farmacêutica do CEFACE

Mirian Parente Monteiro - Coordenadora do GPUIM

