





Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da hidroxicloroquina: uma revisão

Parameters pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicity of hydroxychloroquine: a review

Arnon de Melo Andrade Júnior¹ , Ahmad Machado da Cunha Cavalcanti² , Thyago Inacio da Silva Souza³ , Caio Laurentino Almeida de Lima⁴ , Andrezza Amanda Silva Lins² 

1. Faculdade Uninassau, Cabo de Santo Agostinho, PE, Brasil. 2. Centro Universitário Brasileiro (Unibra), Recife, PE, Brasil. 3. Centro Universitário CESMAC, Maceió, AL, Brasil. 4. Faculdade Uninassau, Garanhuns, PE, Brasil.

Resumo

Objetivo: verificar a toxicidade do uso medicamentoso da hidroxicloroquina em pacientes. **Metodologia:** trata-se de uma revisão integrativa de literatura com uma avaliação documental e abordagem descritiva nas bases de dados eletrônicas LILACS, SCIELO e MEDLINE-PUBMED, usando diferentes combinações de descritores, publicados entre os anos de 2015 a 2023, nos idiomas inglês, espanhol e português. **Resultados:** este estudo revisou 117 artigos científicos, dos quais 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 que a prevalência de 44,07% das lesões pelo uso da hidroxicloroquina foi oftálmica, 35,5% foram cardíacas, 14,4%, dermatológicas e as outras demais porcentagens restantes. **Conclusão:** portanto, os resultados obtidos confirmam a toxicidade da hidroxicloroquina no uso de tratamentos adjacentes.

Palavras-chave: hidroxicloroquina; toxicidade; lesões.

Abstract

Introduction: To verify the toxicity of the use of hydroxychloroquine medications in patients. **Methods:** it is an integrative literature review with a documentary evaluation and descriptive approach conducted in the electronic databases LILACS, SCIELO, and MEDLINE-PUBMED, using different combinations of descriptors, published between 2015 and 2023 in English, Spanish, and Portuguese. **Results:** this study reviewed 117 scientific articles, with 67 of them conducted in the United States. Besides that, 2020 had a 21.2% increase in publications compared to 2015. It was observed that 44.07% of the injuries caused by hydroxychloroquine use were ophthalmic, 35.5% were cardiac, 14.4% were dermatological, and the remaining percentages accounted for other types of injuries. **Conclusion:** therefore, the obtained results confirm the toxicity of hydroxychloroquine in the use of adjacent treatments.

Keywords: hydroxychloroquine; toxicity; injuries.

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 a seu efeito anti-inflamatório e também propriedades imunossupressoras¹. Sendo inserida no mercado por volta de 1955, diferencia-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, discóide e malária².

A hidroxicloroquina 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 permanente devido à toxicidade retiniana. Essa droga 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 pelo medicamento é fundamental para prevenir a perda total da visão³.

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 depois da utilização dos fármacos. A pigmentação geralmente começa como forma oval isolada e funde-se progressivamente em lesões maiores⁴.

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 do 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 arritmias⁵.

Correspondente: Arnon Andrade. Endereço: Rua Francisco Correia de Araújo, 275, Várzea, Recife-Pe. E-mail: arnonandrade@hotmail.com

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse
Recebido em: 15 Out 2023; Revisado em: 8 Fev 2024; Aceito em: 9 Fev 2024

2 Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da hidroxicloroquina

Durante a pandemia do COVID-19, muito foi falado sobre qual droga utilizar no combate desse vírus, e muitos especularam a hidroxicloroquina como uma alternativa mesmo sem muitas evidências sobre sua ação viral. Diante dos estudos feitos por Chai et al.⁶, a HCQ teria a capacidade de promover glicosilação da molécula de adesão viral a seus receptores ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2). Ainda da mesma maneira que foi descrito para a cloroquina, a hidroxicloroquina 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.

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 à combinação com a toxicidade nervosa periférica⁷.

A China mostrou uma melhora em 25 dos 31 pacientes no grupo tratado. Tendo em vista os resultados favoráveis e a 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-exposição⁸.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, na qual se foram 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 conceitos⁹.

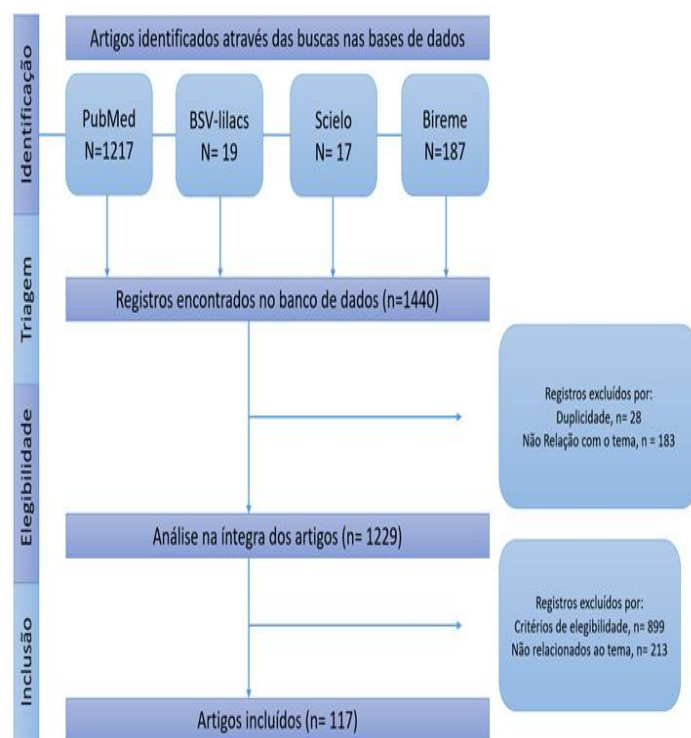
Este estudo baseou-se na pesquisa de artigos publicados no período de 2015 a 2023, nas bases de dados eletrônicas como os da Literatura Latina Americana e do Caribe (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE-PUBMED). Para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

RESULTADOS

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.

Figura 1. Fluxograma representativo do processo de seleção dos estudos



Fonte: elaboração do autor

Foram analisados 117 estudos publicados nas bases de dados consultadas 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 as discussões, foram selecionados 50 artigos nos quais havia os tipos de estudos mais complexos

3 Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da hidroxicloroquina

e que mostraram mais informações e os que melhor se enquadraram 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	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-Controlle	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-Controlle	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	Mercurio	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

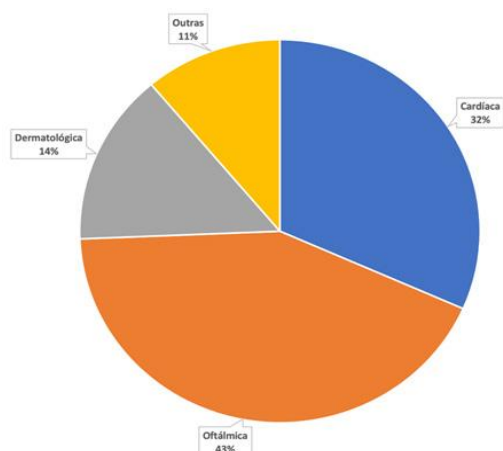
4 Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da hidroxicloroquina

Ano	Primeiro autor	Tipo de Estudo	Tipo de Toxicidade	Local de Estudo	Quantidade de Pacientes
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

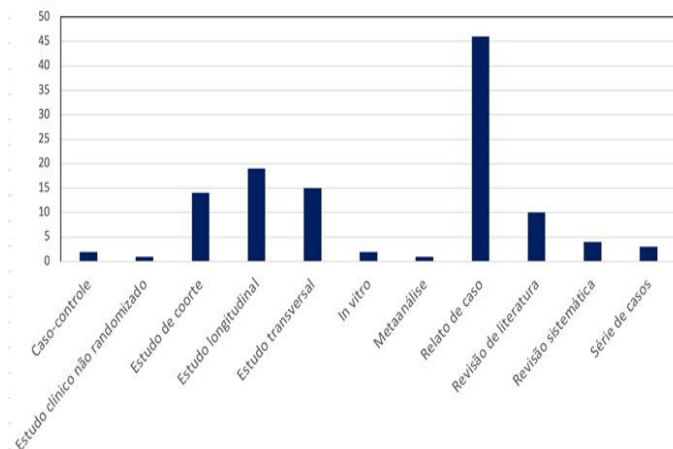
Por meio dos artigos incluídos dentro do nosso trabalho, conseguimos formular alguns gráficos.

Gráfico 1. Tipo de toxicidade



Fonte: elaboração do autor

Gráfico 2. Tipo de estudos



Fonte: elaboração do autor

DISCUSSÃO

Dentro das nossas discussões, optamos por dar ênfase às toxicidades acarretadas pela hidroxicloroquina.

Embora a hidroxicloroquina 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 hidroxicloroquina, o diagnóstico preciso é difícil, especialmente em pacientes com (AR), que frequentemente apresentam comorbidades cardiovasculares¹⁰.

Após estudos feitos por Chatre et al.¹¹, notou-se que a hidroxicloroquina é amplamente utilizada no tratamento de longo prazo da doença do tecido conjuntivo e geralmente considerada segura. No entanto, o distúrbio cardíaco relacionado à hidroxicloroquina é um evento adverso raro, mas grave, que pode levar à morte. Manifestações cardíacas relacionadas à hidroxicloroquina, 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.¹² divergem dos resultados apresentados por Chatre et al.¹¹ e Pers et al.¹⁰ em relação à 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 hidroxicloroquina ou hidroxicloroquina 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.

5 Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da hidroxicloroquina

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 os estudos de Mercurio et al.¹², os estudos de Romani et al.¹³ 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 contra-indicações 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 à saúde ou, até mesmo, à morte.

Segundo estudos clínicos realizados por Latasiewicz, et al.¹⁴, 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 em longo prazo pode estar associado à toxicidade retiniana irreversível. Esses casos destacam que a hidroxicloroquina, assim 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.¹⁴ e estudos feitos por Lee, et al.¹⁵, descobriu-se que um padrão recém-descrito de retinopatia pericentral causada por hidroxicloroquina entre pacientes asiáticos nos Estados Unidos era mais prevalente e 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 hidroxicloroquina, vários pacientes foram acompanhados até que a causa do dano se tornasse clara. O uso continuado desse medicamento (por, pelo menos, 1 ano) mostrou uma progressão centrípeta constante de ruptura zona do elipsoide e hiperfluorescência. Houve, também, perda adicional da zona do elipsoide após a interrupção da droga em olhos com envolvimento do epitélio pigmentar da retina.

De acordo com estudos realizados por Cinar¹⁶, os resultados encontrados revelaram uma deterioração significativa na circulação microvascular macular em pacientes tratados com HCQ. A retinopatia induzida por hidroxicloroquina 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.

De acordo com Pai et al.¹⁷, 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 Wolstencroft¹⁸, 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 à presença de autoanticorpos presentes nesses pacientes e 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.

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 ao 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%)⁸.

No caso relatado por falcão; melissa; de goes, (2020), aduz-se que o paciente com quadro respiratório agudo, síndrome de angústia devido ao COVID-19 apresentou um rápido aumento das transaminases após a introdução da hidroxicloroquina, 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.

CONCLUSÃO

Conforme resultados observados nos artigos analisados, nota-se que o uso da hidroxicloroquina em tratamentos diferentes como na Pandemia por Sars-Cov 2 apresentou efeitos de toxicidade nos pacientes, e isso se tornou mais perceptível nos anos de 2019 a 2021. Portanto, entende-se que o melhor caminho é buscar 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.

REFERÊNCIAS

- Oğurel T, Özer MA, Akbulut Y, Gökçinar NB, Onaran Z, Ureten K. Corneal thickness and endothelial changes in long-term hydroxychloroquine use. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2019 Sep; 38(3): 286-89. doi: <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1608228>
- Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Post Med*. 2020; 96(1139): 550-55. doi: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137785>
- Chiu SY, Shaw JW, Luong TQ, Fong DS, Modjtahedi BS. Coding patterns used by ophthalmologists for hydroxychloroquine retinal toxicity. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 2261-65. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S170789>
- Puri PK, Lountzis NI, Tyler W, Ferringer T. Hydroxychlor. 2008 Dec; 35(12): 1134-37. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01004.x>
- Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013 Aug; 19(5): 286-88. doi: <https://doi.org/10.1097/rhu.0b013e31829d5e50>
- Chai PR, Hayes BD, Erickson TB, Boyerc EW. Novichok agents: a historical, current, and toxicological perspective. *Toxicol Commun* 2018; 2(1): 45-48. doi: <https://doi.org/10.1080/24734306.2018.1475151>
- Shukla S, Gultekin SH, Saporta M. Pearls & Oysters: hydroxychloroquine-induced toxic myopathy mimics Pompe disease: critical role of genetic test. *American academy of neurology*. 2019 Feb; 92(7): 742-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000006914>
- Nagaraja BS, Ramesh KN, Dhar D, Mondal MS, Dey T, Saha S et al. HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern. *J Public Health*. 2020 Jun; 42(3): 493-503. doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa074>
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010 Jan-Mar; 8(1): 102-06. doi: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Pers YM, Padern G. Revisiting the cardiovascular risk of hydroxychloroquine in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(12): 671-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30276-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30276-9)
- Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2018 Oct; 41(10): 919-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>
- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Sep; 5(9): 1036-41. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
- Romani S, Gérard A, Fresse A, Viard D, Van-Obberghen E, Micallef J et al. Insights on the evidence of cardiotoxicity of hydroxychloroquine prior and during COVID-19 epidemic. *Clin Transl Sci*. 2021 Jan; 14(1): 163-69. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12883>
- Latasiewicz M, Gourier H, Yusuf IH, Luqmani R, Sharma, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy: an emerging problem. *Eye*. 2017 Jun; 31(6): 972-76. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2016.297>
- Lee DH, Melles RB, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Lee CK et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology*. 2015 Jun; 122(6): 1252-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.014>
- Cinar E, Yuce B, Aslan F. Evaluation of retinal and choroidal microvascular changes in patients who received hydroxychloroquine by optical coherence tomography angiography. *Arq Bras Oftalmol*. 2021 Jan-Feb; 84(1): 2-10. doi: <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210001>
- Pai SB, Sudershan B, Kuruvilla M, Kamath A, Suresh PK. Hydroxychloroquine-induced erythroderma. *Indian J Pharmacol*. 2017 Jan-Feb; 49(1): 132-34. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28458440/>
- Wolstencroft PW, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Association between autoantibody phenotype and cutaneous adverse reactions to hydroxychloroquine in dermatomyositis. *JAMA Dermatol*. 2018 Oct; 154(10): 1199-203. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2549>

Como citar este artigo/ How to cite this article:

Andrade A, Cavalcanti A, Inacio T, Lins CMA. Parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e toxicidade da hidroxicloroquina: uma revisão. *J Health Biol Sci*. 2024; 12(1):1-6.