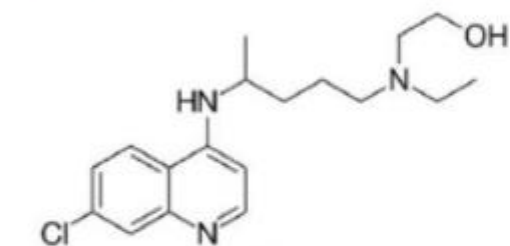
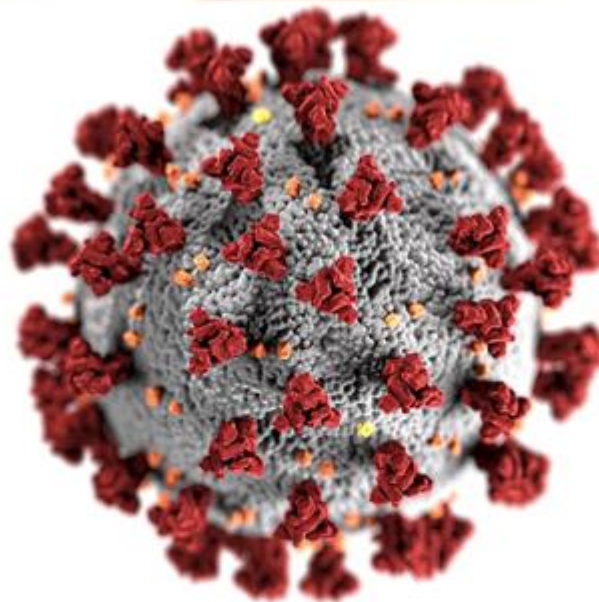
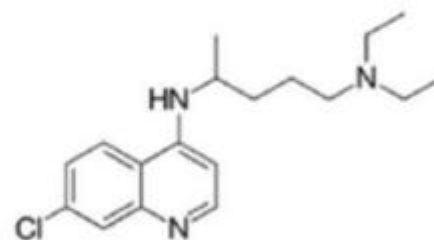


Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



HIDROXICLOROQUINA



CLOROQUINA

VOLUME I
INFORMATIVO Nº 02

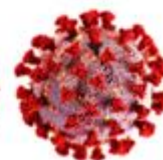
**MECANISMO DE AÇÃO E
FARMACOCINÉTICA**

MAIO/2020

CiPharma - Ciência em Ação

CLOROQUINA

No enfrentamento da COVID-19



2020 PPG CiPharma.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Elaboração, distribuição e informações

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPG CiPharma

Escola de Farmácia

Universidade Federal de Ouro Preto

Campus Morro do Cruzeiro s/n, CEP: 35400-000 – Ouro Preto/MG

Tel: (31) 3559-1054

Site: <https://covid19.cipharma.ufop.br>

E-mail: cipharmarespondesobrecloroquinacovid-19@ufop.edu.br

Equipe responsável

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

MSc. Débora Priscila de Campos (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Dênia Antunes Saúde Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof. MSc. Euler Horta Marinho (DECSI/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Flávia Dias Marques Marinho (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Lorena Ulhôa Araújo (DEFAR/Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri)

Prof^a. Dr^a. Mônica Cristina Teixeira (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Prof^a. Dr^a. Neila Márcia Silva Barcellos (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr^a. Tamires Guedes Caldeira (PPG CiPharma/Universidade Federal de Ouro Preto)

Coordenação e supervisão

Prof^a. Dr^a. Jacqueline de Souza (DEFAR/UFOP)

MECANISMO DE AÇÃO DA CLOROQUINA

A cloroquina é normalmente utilizada para profilaxia e tratamento da malária (SWEETMAN, 2004; VERBEECK et al., 2005). Também pode ser usada no tratamento da artrite reumatoide (MACKENZIE, 1983; TITUS, 1989; AUGUSTIJNS; VERBEKE, 1993), lúpus eritematoso (MEINAO et al., 1996; BEZERRA et al., 2005) e amebíase hepática (CONAN, 1949; SWEETMAN, 2004; VERBEECK et al., 2005). Atualmente, ensaios clínicos estão sendo desenvolvidos com a cloroquina para o tratamento da COVID-19 (GAO et al., 2020).

A teoria mais aceita a respeito do mecanismo clássico antimalárico de ação da cloroquina é que ela interfere na digestão da hemoglobina pelo parasita (BRAY et al., 1996; THOMÉ et al., 2013). Assim, a cloroquina exerce sua atividade acumulando-se no vacúolo digestivo do parasita comprometendo a digestão da hemoglobina, levando ao acúmulo de compostos tóxicos que eventualmente o matam (KROGSTAD et al., 1987; THOMÉ et al., 2013).

No estágio eritrocitário, o *Plasmodium* invade os glóbulos vermelhos, ingere a hemoglobina do citosol da célula hospedeira, depositando-a no vacúolo digestivo, onde é digerida. Durante esse processo, a porção proteica é degradada e o heme é transformado em um polímero inerte chamado hemozoína (SLATER et al., 1991; THOMÉ et al., 2013). A cloroquina se acumula no vacúolo digestivo, onde acredita-se que se ligue à hematina, um produto tóxico da proteólise da hemoglobina (BRAY et al., 1998; THOMÉ et al., 2013); impedindo assim sua incorporação no cristal da hemozoína (SULLIVAN et al., 1998; THOMÉ et al., 2013). A hematina livre parece interferir nos processos de desintoxicação do parasita e, assim, danificar as membranas do *Plasmodium* pelo mecanismo de peroxidação lipídica (FITCH et al., 1982).

Existem três hipóteses principais para explicar o acúmulo de cloroquina no vacúolo digestivo:

- 1) Por natureza, a cloroquina é uma base fraca capaz de permear a membrana e se difundir no eritrócito até o vacúolo digestivo. Dentro deste compartimento, as moléculas de cloroquina tornam-se protonadas e aprisionadas, pois as membranas não são permeáveis às suas formas carregadas (KROGSTAD; SCHLESINGER, 1986).
- 2) A segunda hipótese é baseada no mecanismo análogo mediado por transportador, no qual um trocador de Na^+/H^+ na membrana plasmática do parasita parece estar envolvido na captação de cloroquina (SANCHEZ et al., 1997).
- 3) A terceira é conhecida como “hipótese do receptor da ferriprotoporfirina IX”, no qual a hematina livre atua como um receptor intravacuolar da cloroquina, portanto a entrada de cloroquina no vacúolo digestivo é regulada pela quantidade de hematina livre (BRAY et al., 1998).

FARMACOCINÉTICA DA CLOROQUINA

Em relação ao trajeto da cloroquina no organismo, ou seja, como é absorvida, distribuída, metabolizada e excretada, é conhecido que quando administrada por via oral, é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal, e apresenta elevada biodisponibilidade (KRISHNA; WHITE, 1996; BENET et al., 1996; GUSTAFSSON et al., 1983; DUCHARME; FARINOTTI, 1996; VERBEECK et al., 2005), embora exista uma variação considerável (KRISHNA; WHITE, 1996; VERBEECK et al., 2005). Adicionalmente, a BD oral da cloroquina foi significativamente reduzida em crianças desnutridas (WALKER et al., 1987), mas essas mudanças não foram observadas em adultos desnutridos (TULPULÉ; KRISHNASWAMY, 1983). Outras vias de administração da cloroquina incluem subcutânea, intramuscular e retal (TJOENG et al., 1991; KRISHNA; WHITE, 1996).

A absorção da cloroquina aumenta quando administrada com alimentos (SWEETMAN, 2004; VERBEECK et al., 2005). Em um estudo conduzido por Tulpulé e Krishnaswany, no qual a cloroquina foi quantificada por fluorimetria, foi demonstrado que após a administração de uma dose oral (600 mg) com café da manhã padrão, a concentração plasmática máxima e a área sob a curva da cloroquina foram significativamente maiores (152 % e 142 %, respectivamente), em comparação com a administração sem alimento, sugerindo que a administração com os alimentos modifica significativamente a extensão da absorção (TULPULÉ; KRISHNASWANY, 1982).

Uma grande fração da cloroquina no plasma está ligada às proteínas plasmáticas (OFORI-ADJEI et al., 1986; DUCHARME; FARINOTTI, 1996; KRISHNA; WHITE, 1996) e também avidamente ligada a vários tecidos corporais, incluindo os componentes celulares do sangue (GUSTAFSSON et al., 1983; DUCHARME; FARINOTTI, 1996; VERBEECK et al., 2005).

A cloroquina é amplamente distribuída (DUCHARME; FARINOTTI, 1996; KRISHNA; WHITE, 1996; VERBEECK et al., 2005), e essa extensa distribuição tecidual resulta provavelmente de sua natureza anfifílica, combinando o caráter lipofílico da base livre e as propriedades de aceitação de prótons (MACINTYRE; CUTLER, 1988). E apesar de sua longa meia-vida de eliminação (KRISHNA; WHITE, 1996; DUCHARME; FARINOTTI, 1996; VERBEECK et al., 2005), a cloroquina tem uma depuração total relativamente alta (DUCHARME; FARINOTTI, 1996; VERBEECK et al., 2005).

O metabolismo hepático e a excreção renal contribuem para a eliminação da cloroquina (GUSTAFSSON et al., 1983; DUCHARME; FARINOTTI, 1996; VERBEECK et al., 2005), e devido a isso, a dose pode ter que ser modificada em pacientes com insuficiência renal ou hepática (MAKSYMOWYTCH; RUSSEL, 1987). Também, em pacientes idosos, que mais provavelmente tenham função renal diminuída, deve-se tomar cuidado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal (FDA, 2013).

A cloroquina é rapidamente metabolizada dando origem aos metabólitos farmacologicamente ativos N-desetilcloroquina, bisdesetilcloroquina e 7-cloro-4-

aminoquinolina (KRISHNA; WHITE, 1996; DUCHARME; FARINOTTI, 1996; ETT et al., 1989; GUSTAFSSON et al., 1983). Estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos identificaram CYP2C8, CYP3A4 e CYP2D6 como as principais isoformas do citocromo P450, que catalisam a formação de N-desetilcloroquina (PROJEAN et al., 2003; VERBEECK et al., 2005).

Devido ao contexto atual da pandemia causada pela COVID-19, a *Food and Drug Administration* (FDA, 2020) e o Ministério da Saúde (BRASIL, 2020) emitiram autorização de uso de emergência para a cloroquina e a hidroxicloroquina, uma aminoquinolona, análoga da cloroquina no qual um dos substituintes N-etil é hidroxilado (LIM et al., 2009).

Assim como a cloroquina, a hidroxicloroquina é um fármaco comumente prescrito no tratamento da malária, artrite reumatoide e lúpus eritematoso (FDA, 2019). Entretanto o seu uso é preferido à cloroquina, uma vez que é possível a administração de altas doses deste fármaco e menor nível de toxicidade ocular (LIM et al., 2009).

É importante destacar que existem diferenças marcantes nos dados farmacocinéticos encontrados para a cloroquina, bem como nos parâmetros descritos para a hidroxicloroquina. E isto pode ser decorrente das variações nos métodos analíticos usados para determinar as concentrações de fármacos, sejam elas determinadas no plasma ou no sangue total e as diferenças nas condições de dosagem (RAINSFORD et al., 2015).

Nas Tabelas 1 e 2 estão compiladas as principais propriedades farmacocinéticas da cloroquina e da hidroxicloroquina, respectivamente.

Tabela 1. Principais propriedades farmacocinéticas da cloroquina e da hidroxicloroquina administradas sob a forma de seus sais.

Parâmetros	Cloroquina	Sal	Forma Farmacêutica / Via de administração	Dose	Referência
% excretado inalterado na urina	47 ± 5,3 %	Dicloridrato	Infusão intravenosa		Gustafsson et al., 1983
	42 ± 7,7 %	Difosfato	Solução oral	300 mg base	
	46 ± 8,0 %	Difosfato	Comprimido		
Volume aparente de distribuição	421 ± 171 L/kg	-	-	600 mg base	De Vries et al., 1994
	3410 ± 720 L (R-cloroquina); 4830 ± 1490 L (S-cloroquina)	Difosfato	Via oral	150 mg base 241,8 mg sal	Augustijns; Verbeke, 1993
	250 ± 116 L/kg	Sulfato	Esquema 1	Doses múltiplas*	Wetsteyn et al., 1995
	302 ± 102 L/kg		Esquema 2		
	283 ± 112 L/kg		Esquema 3		
204 ± 86 L/kg	Dicloridrato	Infusão intravenosa	300 mg base	Gustafsson et al., 1983	
Clearance	136 ± 38 mL/min; 8,16 ± 2,28 L/h (R-cloroquina) 237 ± 71 mL/min; 14,22 ± 4,26 L/h (S-cloroquina)	Difosfato	Via oral	150 mg base 241,8 mg sal	Augustijns; Verbeke, 1993
	Clearance plasmático total: 722 ± 166 mL/min	Dicloridrato	Infusão intravenosa		Gustafsson et al., 1983
	Clearance renal: 412 ± 139 mL/min	Dicloridrato	Infusão intravenosa	300 mg base	
	454 ± 49 mL/min	Difosfato	Solução oral		
	430 ± 141 mL/min	Difosfato	Comprimido		
	Clearance corporal total: 0,748 ± 0,227 L/h/kg	Sulfato	Via oral	600 mg base	De Vries et al., 1994
	0,441 ± 0,143 L/h/kg	Sulfato	Esquema 1	Doses múltiplas*	Wetsteyn et al., 1995
	0,579 ± 0,117 L/h/kg		Esquema 2		
0,571 ± 0,114 L/h/kg	Esquema 3				
Plasma: 8,61 ± 1,031 mL/min/kg Sangue: 2,95 ± 0,349 mL/min/kg	-	Via oral	600 mg base	Tulpule; Krishnaswamy, 1983	
Biodisponibilidade oral	78 (52 – 102) %	Difosfato	Solução oral	300 mg base	Gustafsson et al., 1983
	89 (67 – 114) %		Comprimido		
ASC	19,3 ± 3,9 µg/mL.h (R-cloroquina) 11,3 ± 3,0 µg/mL.h (S-cloroquina)	Difosfato	Via oral	150 mg base 241,8 mg sal	Augustijns; Verbeke, 1993
	7511 ± 2437 ng/mL.h	Dicloridrato	Infusão intravenosa		Gustafsson et al., 1983
	4990 ± 879 ng/mL.h	Difosfato	Solução oral	300 mg base	
	6111 ± 1315 ng/mL.h	Difosfato	Comprimido		
	24751 µg/L.h	Sulfato	Esquema 1	Doses múltiplas*	Wetsteyn et al., 1995
	13977 µg/L.h		Esquema 2		
	13257 µg/L.h		Esquema 3		
Plasma: 23,66 ± 3,824 µg/mL.h Sangue: 66,43 ± 7,309 µg/mL.h	-	Via oral	600 mg base	Tulpule; Krishnaswamy, 1983	

	122 (103 – 182) µg/mL.h (ASC _{0-28d})	Difosfato	Via oral	Doses múltiplas**	Na-Bangchang et al., 1994
C _{max}	837 ± 248 ng/mL	Dicloridrato	Infusão intravenosa		
	73 ± 12 ng/mL	Difosfato	Solução oral	300 mg base	Gustafsson et al., 1983
	76 ± 14 ng/mL	Difosfato	Comprimido		
	228,5 ± 57 µg/L	Sulfato	Via oral	600 mg base	De Vries et al., 1994
	838 (656 – 1587) ng/mL	Difosfato	Via oral	Doses multiplas**	Na-Bangchang et al., 1994
T _{max}	3,3 ± 1,9 h	Difosfato	Solução oral	300 mg base	Gustafsson et al., 1983
	3,6 ± 2,0 h	Difosfato	Comprimido		
	3,16 ± 2,5 h	Sulfato	Via oral	600 mg base	De Vries et al., 1994
T _{1/2}	282 h	Dicloridrato	Infusão intravenosa		
	207 h	Difosfato	Solução oral	300 mg base	Gustafsson et al., 1983
	278 h	Difosfato	Comprimido		
	Plasma: 47,3 ± 7,03 h Sangue: 38,6 ± 4,91 h	-	Via oral	600 mg base	Tulpule; Krishnaswamy, 1983
	432 ± 122 h	Sulfato	Via oral	600 mg base	De Vries et al., 1994
	386 ± 108 h		Esquema 1		
	374 ± 144 h 479 ± 323 h	Sulfato	Esquema 2 Esquema 3	Doses múltiplas*	Wetsteyn et al., 1995
	150 (103 – 266) h	Difosfato	Via oral	Doses múltiplas**	Na-Bangchang et al., 1994
Ligação às proteínas plasmáticas	57,8 ± 3,0 % Mistura racêmica				
	42,7 ± 2,1 % (R-cloroquina)	Difosfato	Via oral	150 mg base 241,8 mg sal	Augustijns; Verbeke, 1993
	66,6 ± 3,3 % (S-cloroquina)				
	58,8 ± 1,8 % (Mistura racêmica)				
	66,6 ± 1,9 % (S-cloroquina)	-	-	-	Ofori-Adjei et al., 1986
	48,5 ± 2,4 % (R-cloroquina)				
Metabólito ativo principal	Monodesetilcloroquina	-	-	-	Krishna; White, 1996
	De-etilcloroquina	-	-	-	Augustijns; Verbeke, 1993
	Desetilcloroquina	-	-	-	Ducharme; Farinotti, 1996
Metabolismo	Hepático: 30 – 50 % da dose administrada	-	-	-	Ducharme; Farinotti, 1996
Eliminação	Principalmente por excreção renal	-	-	-	Krishna; White, 1996

*Esquema de múltiplas doses: esquema 1 (1 vez/semana x 3 semanas x 300 mg dose = 900mg); esquema 2 (2 vezes/semana x 3 semanas x 200 mg dose = 1200 mg); esquema 3 (7 vezes/semana x 3 semana x 50 mg dose = 1050 mg).

** Esquema de múltiplas doses: dose total de 1500 mg durante 3 dias (600 mg inicialmente, seguido de 300 mg as 6, 24 e 48 horas). Comprimido contém 250 mg de sal e 150 mg de base.

Tabela 2. Principais propriedades farmacocinéticas da hidroxicloroquina administrada sob a forma de sulfato de hidroxicloroquina.

Parâmetros	Sulfato de Hidroxicloroquina	Forma Farmacêutica / Via de administração	Dose	Referência
% excretado inalterado na urina	16 – 21 %	-	-	Furst, 1996
	~ 10 %	-	200 mg sal 155 mg base	FDA, 2019
	27 %	-	155 mg	Tett et al., 1988
Volume aparente de distribuição	Sangue: 5.522 L Plasma: 44.257 L	Infusão intravenosa	-	Tett et al., 1988
	2.851 ± 2.147 L	Via oral	400 mg sal 310 mg base	Lim et al., 2009
Clearance	12,0 ± 6,8 L/h	Via oral	400 mg sal 310 mg base	Lim et al., 2009
	Renal: 19,9 mL/min (sangue); 211 mL/min (plasma) Total: 96 mL/min (sangue); 667 mL/min (plasma)	Infusão intravenosa	155 mg base	Tett et al., 1988
Biodisponibilidade oral	67 ± 12 %	Via oral	155 mg base 200 mg sal	Tett et al., 1992
	74 ± 13 %	Via oral	155 mg base 200 mg sal	Tett et al., 1989
ASC	75,4 ± 46,9 nmol.h/mL (ASC _{0-t}) 102,3 ± 60,8 nmol.h/mL (ASC _{0-∞})	Via oral	400 mg sal 310 mg base	Lim et al., 2009
	1679 ± 385 ng.h/mL (ASC _{0-60d}) 1819 ± 417 ng.h/mL (ASC _{0-∞})	Comprimido	200 mg sal	Fan et al., 2015
	14706 ng.h/mL (ASC _{last}) 8047 ng.h/mL (R) – hidroxicloroquina 3835 ng.h/mL (S) – hidroxicloroquina	-	200 mg sal 155 mg base	Midha et al., 1996
	1,22 ± 0,40 nmol/mL	Via oral	400 mg sal 310 mg base	Lim et al., 2009
	34,3 ± 9,5 ng/mL	Comprimido	200 mg sal	Fan et al., 2015
C _{max}	Sangue: 129,6 ng/mL Plasma: 50,3 ng/mL	Via oral	200 mg sal 155 mg base	FDA, 2019
	166,0 ng/mL 103,1 ng/mL (R) – hidroxicloroquina 70,3 ng/mL (S) – hidroxicloroquina	-	200 mg sal 155 mg base	Midha et al., 1996
	Plasma: 46 (34 – 79) ng/mL Sangue: 244 (188 – 427) ng/mL	Via oral	155 mg base 200 mg sal	Tett et al., 1989
	Sangue: 1918 (1161 – 2436) ng/mL 3312 (2290 – 4211) ng/mL	Via intravenosa	155 mg base 310 mg base	Tett et al., 1988

	Plasma: 793 (427 – 1080) ng/mL 1747 (1378 – 2440) ng/mL		155 mg base 310 mg base	
T _{max}	2,4 (2,1 – 3,7) h	Via oral	400 mg sal 310 mg base	Lim et al., 2009
	3,65 ± 1,14 h	Comprimido	200 mg sal	Fan et al., 2015
	Sangue: 3,26 h Plasma: 3,74 h	Via oral	200 mg sal 155 mg base	FDA, 2019
	3,88 ± 1,39 h		200 mg sal 155 mg base	Midha et al., 1996
	4,11 ± 1,17 h (R) – hidroxiclороquina 3,15 ± 1,39 h (S) – hidroxiclороquina	-		
	3,2 (2 – 4,5) h	Via oral	155 mg base 200 mg sal	Tett et al., 1989
T _{1/2}	172,3 ± 39,0 h	Via oral	400 mg sal 310 mg base	Lim et al., 2009
	272 ± 76 h (0-60d)	Comprimido	200 mg sal	Fan et al., 2015
	Sangue: 537 h / 22,4 dias Plasma: 2963 h / 123,5 dias	Via oral	200 mg sal 155 mg base	FDA, 2019
	676,0 ± 161,0 h 691,8 ± 480,8 h 419,6 ± 171,2 h	-	200 mg sal 155 mg base	Midha et al., 1996
	Plasma: 32 ± 9 dias 26 ± 10 dias	Via oral Via intravenosa	155 mg base 200 mg sal	Tett et al., 1989
	Sangue: 50 ± 16 dias 44 ± 12 dias	Via oral Via intravenosa		
	Sangue: 44 ± 12 dias 43 ± 22 dias	Via intravenosa	155 mg base 310 mg base	Tett et al., 1988
	Plasma: 26 ± 10 dias 53 ± 22 dias		155 mg base 310 mg base	
	~ 50 %		-	
Ligação às proteínas plasmáticas	64 % (S) – hidroxiclороquina 37 % (R) – hidroxiclороquina	- -	- -	McLachlan et al., 1993
Metabólito ativo principal	Desetilhidroxiclороquina	-	-	FDA, 2019
Metabolismo	-	-	-	-
Eliminação	40 – 50 % excreção renal	-	-	Furst, 1996

Referências

AUGUSTIJNS, P.; VERBEKE, N. Stereoselective pharmacokinetic properties of chloroquine and de-ethyl-chloroquine in humans. *Clinical Pharmacokinetics*. v. 24, p. 259-269, 1993. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324030-00007>

BENET, L. Z.; OIE, S.; SCHWARTZ, J. B. Design and optimization of dosage regimens; pharmacokinetic data. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill. p 1707–1792, 1996.

BEZERRA, E. L.; VILAR, M. J.; DA TRINDADE NETO, P. B.; SATO, E. I. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. v. 52, p. 3073-3078, 2005. <https://doi.org/10.1002/art.21358>

BRASIL. 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. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/02/Nota-Informativa-5-2020-DAF-SCTIE-MS.pdf> Acesso em 16 de abril de 2020.

BRAY, P. G.; HAWLEY, S. R.; MUNGTHIN, M.; WARD, S. A. Physicochemical properties correlated with drug resistance and the reversal of drug resistance in Plasmodium falciparum. *Molecular Pharmacology*. v. 50, p. 1559–1566, 1996.

BRAY, P. G.; MUNGTHIN, M.; RIDLEY, R. G.; WARD, S. A. Access to hematin: the basis of chloroquine resistance. *Molecular Pharmacology*. v.54, p. 170–179, 1998. <https://doi.org/10.1124/mol.54.1.170>

CONAN, N. J. The treatment of hepatic amebiasis with chloroquine. *The American Journal of Medicine*. v. 6, n. 3, p. 309-320, 1949. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(49\)90167-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(49)90167-9)

DE VRIES, P. J.; OOSTERHUIS, B.; VAN BOXTEL, C. J. Single-dose pharmacokinetics of chloroquine and its main metabolite in healthy volunteers. *Drug Investigation*. v. 8, p. 143–149, 1994.

DUCHARME, J.; FARINOTTI, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clinical Pharmacokinetics*. v. 31, p. 257–274, 1996. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00003>

ETTE, E. I.; ESSIEN, E. E.; THOMAS, W. O.; BROWN-AWALA, E. A. Pharmacokinetics of chloroquine and some of its metabolites in healthy volunteers: A single dose study. *Journal of Clinical Pharmacology*. v. 29, p. 457–462, 1989. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb03362.x>

FAN, H.; MA, Z.; CHEN, J.; YANG, X.; CHENG, J.; LI, YI. Pharmacokinetics and bioequivalence study of hydroxychloroquine sulfate tablets in Chinese healthy volunteers by LC–MS/MS. *Rheumatology and Therapy*. v. 2; p. 183–195, 2015. <https://doi.org/10.1007/s40744-015-0012-0>

FITCH, C. D.; CHEVLI, R.; BANYAL, H. S.; PHILLIPS, G.; PFALLER, M. A.; KROGSTAD, D. J. Lysis of *Plasmodium falciparum* by ferriprotoporphyrin IX and a chloroquine-ferriprotoporphyrin IX complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 21, p. 819–822, 1982. <https://doi.org/10.1128/aac.21.5.819>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Emergency Use Authorization. Emergency Use Authorization (EUA) information, and list of all current EUAs. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization> Acesso em 16 de abril de 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. SANOFI COMPANY. ARALEN® CHLOROQUINE PHOSPHATE, USP. Reference ID: 3402523. 2013. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/006002s043lbl.pdf Acesso em 16 de abril de 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. CONCORDIA PHARMACEUTICALS INC. PLAQUENIL® HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE TABLETS, USP. Reference ID: 4047416. 2019. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf Acesso em 03 de maio de 2020.

FURST, D. E. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. v. 5, p. S11-5, 1996. <https://doi.org/10.1177/0961203396005001041>

GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. v. 16, p. 72-73, 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>

GUSTAFSSON, L. L.; WALKER, O.; ALVAN, G.; BEERMANN, B.; ESTEVEZ, F.; GLEISNER, L.; LINDSTROM, B.; SJOQVIST, F. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 15, p. 471–479, 1983. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb01532.x>

KRISHNA, S.; WHITE, N. J. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*. v. 30, p. 263–299, 1996. <https://doi.org/10.2165/00003088-199630040-00002>

KROGSTAD, D. J.; SCHLESINGER, P. H. A perspective on antimalarial action: effects of weak bases on Plasmodium falciparum. *Biochemical Pharmacology*. v. 35, p. 547–552, 1986. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(86\)90345-x](https://doi.org/10.1016/0006-2952(86)90345-x)

KROGSTAD, D. J.; GLUZMAN, I. Y.; KYLE, D. E.; ODUOLA, A. M.; MARTIN, S. K.; MILHOUS, W. K.; et al. Efflux of chloroquine from Plasmodium falciparum: mechanism of chloroquine resistance. *Science*. v. 238, p. 1283–1285, 1987. <https://doi.org/10.1126/science.3317830>

LIM, H. S.; IM, J. S.; CHO, J. Y.; BAE, K. S.; KLEIN, T. A.; YEOM, J. S.; KIM, T. S.; CHOI, J. S.; JANG, I. J.; PARK, J. W. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by Plasmodium vivax.. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 53, p. 1468–1475, 2009. <https://doi.org/10.1128/AAC.00339-08>

MACINTYRE, A. C.; CUTLER, D. J. The potential role of lysosomes in tissue distribution of weak bases. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. v. 9, p. 513–526, 1988.

MACKENZIE, A. H. Antimalarial drugs for rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine*. v. 75, p. 48–58, 1983. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90474-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90474-6)

MAKSYMОВYТCH, W.; RUSSEL, A. S. Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. v. 16, p. 206–221, 1987. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(87\)90023-0](https://doi.org/10.1016/0049-0172(87)90023-0)

MCLACHLAN, A. J.; CUTER, D. J.; TETT, S. E. Plasma protein-binding of the enantiomers of hydroxychloroquine and metabolites. *European Journal of Clinical Pharmacology*. v. 44, p. 481–484, 1993. <https://doi.org/10.1007/bf00315548>

MEINAO, I. M.; SATO, E. I.; ANDRADE, L. E. C.; FENAZ, M. B.; ATRA, E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. v. 5, p. 237–241, 1996. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324030-00007>

MIDHA, K. K.; HUBBARD, J. W.; RAWSON, M. J.; MCKAY, G.; SCHWEDE, REINHILD. The roles of stereochemistry and partial areas in a parallel design study to assess the bioequivalence of two formulations of hydroxychloroquine: A drug with a very long half life. *European Journal of Pharmaceutical Science*. v. 4, p. 283–292, 1996. [https://doi.org/10.1016/0928-0987\(96\)00178-9](https://doi.org/10.1016/0928-0987(96)00178-9)

NA-BANGCHANG, K.; LIMPAIBUL, L.; THANAVIBUL, A.; TAN-ARIYA, P.; KARBWANG, J. The pharmacokinetics of chloroquine in healthy Thai subjects and patients with *Plasmodium vivax* malaria. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 38, p. 278–281, 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04354.x>

OFORI-ADJEI, D.; ERICSSON, O.; LINDSTROM, B.; SJÖQVIST, F. Protein binding of chloroquine enantiomers and desethylchloroquine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 22, p. 356–358, 1986. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02900.x>

PROJEAN, D.; BAUNE, B.; FARINOTTI, R.; FLINOIS, J. P.; BEAUNE, P.; TABURET, A. M.; DUCHARME, J. In vitro metabolism of chloroquine: Identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. *Drug Metabolism and Disposition*. v. 31, p. 748–754, 2003. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.6.748>

RAINSFORD, K. D.; PARKE, A. L.; CLIFFORD-RASHOTTE, M.; KEAN, W. F. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. v. 23, p. 231–269, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0239-y>

SANCHEZ, C. P.; WUNSCH, S.; LANZER, M. Identification of a chloroquine importer in *Plasmodium falciparum*. Differences in import kinetics are genetically linked with the chloroquine-resistant phenotype. *Journal of Biological Chemistry*. v. 272, p. 2652–2658, 1997. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.5.2652>

SLATER, A. F.; SWIGGARD, W. J.; ORTON, B. R.; FLITTER, W. D.; GOLDBERG, D. E.; CERAMI, A.; HENDERSON, G. B. An iron-carboxylate bond links the heme units of malaria pigment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v. 88, p. 325–329, 1991. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.2.325>

SULLIVAN JR, D. J.; MATILE, H.; RIDLEY, R. G.; GOLDBERG, D. E. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolines. *Journal of Biological Chemistry*. v. 273, p. 31103–31107, 1998. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.47.31103>

SWEETMAN S, editor. Martindale: The complete drug reference. Electronic version. London UK: Pharmaceutical Press, Thomson MICROMEDEX Healthcare Series Vol. 123, expires 3/2005, Greenwood Village, Colorado, 2004.

TETT, S. E.; CUTLER, D. J.; DAY, R. O.; BROWN, K.F. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxy-chloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 26, p. 303–3013, 1988. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb05281.x>

TETT, S. E.; CUTLER, D. J.; DAY, R. O.; BROWN, K.F. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 27, p. 771–779, 1989. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb03439.x>

TETT, S. E.; CUTLER, D. J.; DAY, R. O. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets assessed with deconvolution techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 81, p. 155–159, 1992. <https://doi.org/10.1002/jps.2600810211>

THOMÉ, R.; LOPES, S. C.; COSTA, F.T.; VERINAUD, L. Chloroquine: modes of action of an undervalued drug. *Immunology Letters*. v. 153, p. 50–57, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.07.004>

TITUS, E. O. Recent developments in the understanding of the pharmacokinetics and mechanism of action of chloroquine. *Therapeutic Drug Monitoring*. v. 11, p. 369–379, 1989. <https://doi.org/10.1097/00007691-198907000-00001>

TJOENG, M. M.; HOGEMAN, P. H. G.; KAPELLE H.; DE RIDDER, M. L.; VERHAAR H. Comparative bioavailability of rectal and oral formulations of chloroquine. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*. v. 13, p. 176–178, 1991. <https://doi.org/10.1007/bf01957742>

TULPULE, A.; KRISHNASWAMY, K. Effect of food on bioavailability of chloroquine. *European Journal of Clinical Pharmacology*. v. 23, p. 271–273, 1982. <https://doi.org/10.1007/bf00547567>

TULPULE, A.; KRISHNASWAMY, K. Chloroquine kinetics in the undernourished. *European Journal of Clinical Pharmacology*. v. 19, p. 273–276, 1983. <https://doi.org/10.1007/bf00613831>

VERBEECK, R. K.; JUNGINGER, H. E.; MIDHA, K. K. ; SHAH, V. P.; BAREND, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Chloroquine Phosphate, Chloroquine Sulfate, and Chloroquine Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 94, p. 1389–1395, 2005. <https://doi.org/10.1002/jps.20343>

WALKER, O.; DAWODU, A. H.; SALAKO, L. A.; ALVAN, G.; JOHNSON, A. O. Single dose disposition of chloroquine in kwashiorkor and normal children—Evidence for decreased absorption in kwashiorkor. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 23, p. 467–472, 1987. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1987.tb03077.x>

WETSTEYN, J. C.; DE VRIES, P. J.; OOSTERHUIS, B.; VAN BOXTEL, C. J. The pharmacokinetics of three multiple dose regimens of chloroquine: implications for malaria chemoprophylaxis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 39, p. 696–699, 1995. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb05731.x>