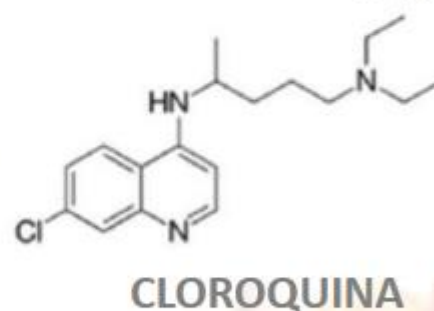
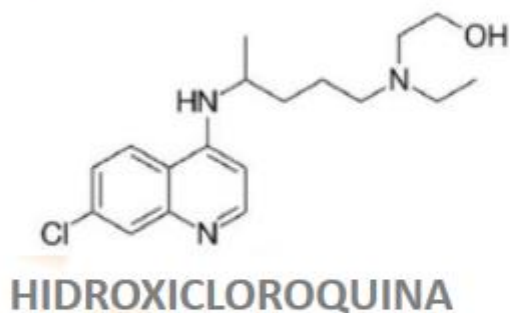
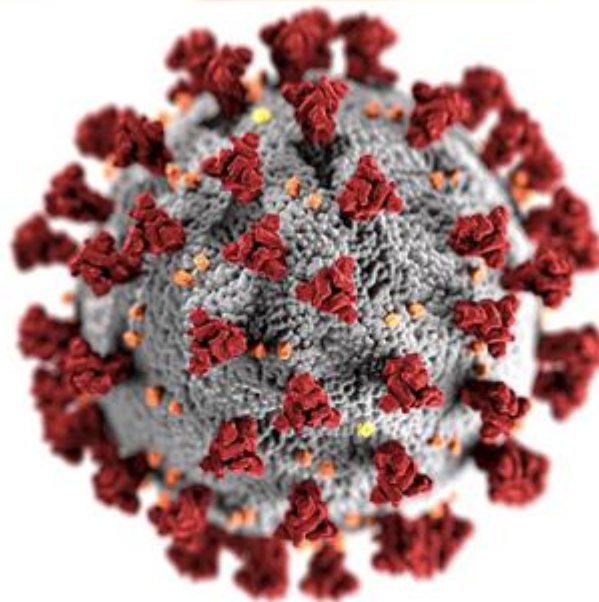


Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



VOLUME I
INFORMATIVO Nº 03

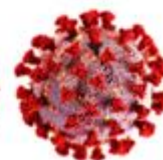
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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)

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando dois ou mais medicamentos são administrados de forma concomitante a um paciente, eles podem ou não interagir entre si. Quando a interação ocorre, há uma mudança na eficácia ou na toxicidade de um deles (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; RODVOLD; KRAUS, 2010).

As interações fármaco-fármaco como são denominadas, podem ser classificadas em dois tipos principais, interações farmacodinâmicas e interações farmacocinéticas (BRUNTON et al., 2018). As interações farmacodinâmicas são aquelas nas quais os fármacos influenciam diretamente os efeitos uns dos outros. Já nas interações farmacocinéticas, ocorrem alterações nos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Em relação a cloroquina, seu metabolismo principalmente a N-desetil-cloroquina ocorre pelas seguintes isoformas da super família de enzimas do citocromo P450: CYP2C8, CYP3A4 e CYP2D6 (PROJEAN et al., 2003), deste modo, interações com outros fármacos também metabolizados por estas enzimas podem ocorrer.

Além disso, interações fármaco-fármaco da cloroquina e da hidroxicloroquina, podem ocorrer via interação com algumas proteínas que atuam como transportadores de membrana, sejam no sentido absorptivo ou no sentido de efluxo (glicoproteína P (P-gP)), tais como:

Cloroquina

- Polipeptídeo de Transporte de Ânions Orgânicos (OATP 1B1), localizado na membrana sinusoidal dos hepatócitos (ALAM et al., 2016).
- Proteína 1 de Extrusão de Múltiplos Fármacos e Toxinas (MATE 1), localizada nas membranas luminiais dos túbulos renais e nas membranas canaliculares dos hepatócitos (MÜLLER et al., 2011).
- Gene de Resistência Múltipla (MRP1), localizada na membrana basolateral de células dos pulmões, rins, células mononucleares do sangue periférico, esqueléticas, musculares cardíacas e na placenta (SZAKÁCS et al., 2008).

Cloroquina e hidroxicloroquina

- Polipeptídeo de Transporte de Ânions Orgânicos (OATP 1A2), localizado no epitélio pigmentar da retina humana, enterócitos, colagínocitos e células epiteliais renais do túbulo proximal (XU et al., 2015).

- Gene de Resistência Múltipla (MDR1) (P-gP), localizada na membrana apical de células no intestino, fígado, rins, placenta, células-tronco e barreira hematoencefálica (SZAKÁCS et al., 2008).

Na Tabela 1 estão descritas interações fármaco-fármaco da cloroquina e da hidroxicloroquina observadas experimentalmente e na Tabela 2, interações passíveis de ocorrer, mas que ainda não foram avaliadas.

Tabela 1. Interações fármaco-fármaco da cloroquina e hidroxicloroquina disponíveis na literatura observadas experimentalmente.

Fármaco	Fármaco (classe farmacológica)	Efeito	Mecanismo	Referência
Cloroquina	Amoxicilina + cloxacilina (antibióticos penicilânicos)	Redução da excreção urinária da cloxacilina	Desconhecido	(BABALOLA et al., 2003)
Cloroquina	Praziquantel (anti-helmíntico)	Diminuição da biodisponibilidade do praziquantel e da concentração sérica máxima (C _{max})	Redução do metabolismo do praziquantel a seu principal metabólito (efeito inesperado)*	(MASIMIREMBWA; NAIK; HASLER, 1994; VAN ROON et al., 2009)
Cloroquina	Pitavastatina, rosuvastatina e pravastatina (Inibidores competitivos da HMG-CoA redutase/ “estatinas”)	Aumento do risco de miopatia ocasionada pelas estatinas	Inibição do transportador OATP 1B1	(ALAM et al., 2016)
Cloroquina	Cisplatina, lidamicina, 5-fluoracil, sunitinibe, osimertinibe (citotóxicos)	Aumento da eficiência quimioterápica	Principalmente devido a inibição da autofagia**	(AGA et al., 2019; LI et al., 2018; LIU, 2014; SASAKI et al., 2010; FLEISHER et al., 2019)
Cloroquina e Hidroxicloroquina	Paracetamol (analgésico)	Aumento da toxicidade do paracetamol induzida por seus metabólitos	Inibição da autofagia pela cloroquina e hidroxicloroquina	(NI et al., 2012; PFLUGBEIL et al., 2020)

(Continua)

Tabela 1. Continuação.

Fármaco	Fármaco (classe farmacológica)	Efeito	Mecanismo	Referência
<i>Hidroxicloroquina</i>	Digoxina (glicosídeo cardíaco)	Aumento de 4 vezes da C_{max} da digoxina	Desconhecido, possivelmente via interação com MDR1	(LEDEN, 1982; VAN ROON et al., 2009)
<i>Hidroxicloroquina</i>	Metoprolol (antagonistas dos receptores adrenérgicos β)	Aumento da biodisponibilidade e da $C_{máx}$ do metoprolol	Inibição da biotransformação pelo isoforma CYP2D6	(SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020; SOMER et al., 2000)
<i>Hidroxicloroquina</i>	Bevacizumabe (citotóxico)	Aumento da eficiência quimioterápica	Principalmente devido a inibição da autofagia	(LIU et al., 2019)
<i>Hidroxicloroquina</i>	Metotrexato (citotóxico)	Redução da biodisponibilidade do metotrexato	Mudança de pH local	(SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020; SEIDEMAN et al., 1994)

* É possível que a explicação esteja nos efeitos fisiológicos da cloroquina no fluxo sanguíneo para o fígado ou na função renal, e não no efeito direto nas enzimas metabolizadoras de medicamentos (MASIMIREMBWA et al., 1994).

** Autofagia é um processo de degradação lisossômica, na qual componentes celulares danificados ou supérfluos são degradados a biomoléculas. Estas são recicladas e retornam ao citosol (WIRAWAN; BERGHE; LIPPENS; et al., 2012). A autofagia possui um papel importante na prevenção de doenças como câncer, doenças neurodegenerativas, cardiomiopatia, diabetes, doenças hepáticas, doenças autoimunes e infecções (GLICK; BARTH; MACLEOD, 2010).

Tabela 2. Possíveis interações fármaco-fármaco da cloroquina e da hidroxicloroquina porém ainda não avaliadas experimentalmente.

Fármaco	Fármaco (classe farmacológica)	Efeito	Mecanismo	Referência
<i>Cloroquina</i>	Paracetamol (analgésico)	Aumento da concentração plasmática do paracetamol	Inibição da isoforma CYP 2D6	(DONG et al., 2000; PFLUGBEIL et al., 2020; PROJEAN et al., 2003)
<i>Cloroquina</i>	Fármacos que promovem prolongamento do intervalo QT (alguns antidepressivos, antiarrítmicos, antipsicóticos, antieméticos, antirretrovirais)	Exacerbação do aumento do prolongamento do intervalo QT podendo ocasionar arritmias cardíacas	Possível bloqueio de correntes de sódio, cálcio e potássio pela cloroquina	(LEWIS et al., 2019; WHITE, 2007)
<i>Cloroquina e Hidroxicloroquina</i>	Tramadol (analgésico opioide)	Diminuição da biotivação hepática do tramadol, conseqüente redução do seu efeito analgésico	Inibição da isoforma CYP 2D6	(LEPPERT; LEPPERT, 2011; PFLUGBEIL et al., 2020)

Referências

- AGA, T.; ENDO, K.; TSUJI, A.; et al. Inhibition of autophagy by chloroquine makes chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma more efficient. *Auris Nasus Larynx*. v. 46, n. 3, p. 443–450, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.10.013>
- ALAM, K.; PAHWA, S.; WANG, X.; et al. Downregulation of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 Transport Function by Lysosomotropic Drug Chloroquine: Implication in OATP-Mediated Drug-Drug Interactions. *Molecular Pharmaceutics*. v. 13, n. 3, p. 839–851, 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00763>
- BABALOLA, C. P.; FASHEDEMI, T. T.; OLANIYI, A. A. Chloroquine reduces urinary excretion of cloxacillin when it is administered concurrently with ampicillin-cloxacillin combination. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. v. 2, n. 1, p. 169–173, 2003.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. (EDS.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13. ed. New York: Mcgraw-hill, 2018.
- DONG, H.; HAINING, R. L.; THUMMEL, K. E.; et al. Involvement of Human Cytochrome P450 2D6 in the Bioactivation of Acetaminophen. *Drug Metabolism and Disposition*. v. 28, n. 12, p. 1397-1400, 2000.
- FLEISHER, B.; MODY, H.; WERKMAN, C.; et al. Chloroquine and Osimertinib Induce Synergic Reduction in Cell Viability through Autophagy/Apoptosis Crosstalk. *The FASEB Journal*. v. 33, n. 1, p. 675, 2019.
- GLICK, D.; BARTH, S.; MACLEOD, K. F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms. *The Journal of pathology*. v. 221, n. 1, p. 3–12, 2010. <https://doi.org/10.1002/path.2697>
- LEDEN, I. Digoxin-Hydroxychloroquine Interaction? *Acta Medica Scandinavica*. v. 211, n. 5, p. 411–412, 1982. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1982.tb01971.x>
- LEPPERT, W.; LEPPERT, W. CYP2D6 in the Metabolism of Opioids for Mild to Moderate Pain. *Pharmacology*. v. 87, n. 5–6, p. 274–285, 2011. <https://doi.org/10.1159/000326085>
- LEWIS, J.; GREGORIAN, T.; PORTILLO, I.; et al. Drug interactions with antimalarial medications in older travelers: a clinical guide. *Journal of Travel Medicine*. v. 27, n. 1, 28, 2019. <https://doi.org/10.1093/jtm/taz089>
- LI, M. L.; XU, Y. Z.; LU, W. J.; et al. Chloroquine potentiates the anticancer effect of sunitinib on renal cell carcinoma by inhibiting autophagy and inducing apoptosis. *Oncology Letters*. v. 15, n. 3, p. 2839–2846, 2018. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7635>
- LIU, F.; SHANG, Y.; CHEN, S. Chloroquine potentiates the anti-cancer effect of lidamycin on non-small cell lung cancer cells in vitro. *Acta pharmacologica Sinica*. v. 35, n. 5, p. 645–

652, 2014. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.3>

LIU, L.; WANG, S.; SHAO, Y.; et al. Hydroxychloroquine potentiates the anti-cancer effect of bevacizumab on glioblastoma via the inhibition of autophagy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 118, p. 109339, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109339>

MASIMIREMBWA, C. M.; NAIK, Y. S.; HASLER, J. A. The effect of chloroquine on the pharmacokinetics and metabolism of praziquantel in rats and in humans. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. v. 15, n. 1, p. 33–43, 1994. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510150103>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. Brasília: *Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos*, 2010.

MÜLLER, F.; KÖNIG, J.; GLAESER, H.; et al. Molecular mechanism of renal tubular secretion of the antimalarial drug chloroquine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. v. 55, n. 7, p. 3091–3098, 2011. <https://doi.org/10.1128/AAC.01835-10>

NI, H.-M.; BOCKUS, A.; BOGGESS, N.; et al. Activation of autophagy protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*. v. 55, n. 1, p. 222–232, 2012. <https://doi.org/10.1002/hep.24690>

PFLUGBEIL, S.; BÖCKL, K.; PONGRATZ, R.; et al. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology International*. v. 40, n. 4, p. 511–521, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04526-3>

PROJEAN, D.; BAUNE, B.; FARINOTTI, R.; et al. 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, n. 6, p. 748–754, 2003. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.6.748>

RODVOLD, K. A.; KRAUS, D. M. CHAPTER 6 - *Drug interactions involving anti-infective agents*. In: FINCH, R. G.; GREENWOOD, D.; NORRBY, S. R.; et al. (Eds.). London: W.B. Saunders, 2010. p. 68–103.

SASAKI, K.; TSUNO, N. H.; SUNAMI, E.; et al. Chloroquine potentiates the anti-cancer effect of 5-fluorouracil on colon cancer cells. *BMC Cancer*. v. 10, n. 1, p. 370, 2010. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-370>

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

SEIDEMAN, P.; ALBERTIONI, F.; BECK, O.; et al. Chloroquine reduces the bioavailability of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. v. 37, n. 6, p. 830–833, 1994. <https://doi.org/10.1002/art.1780370609>

SOMER, M.; KALLIO, J.; PESONEN, U.; et al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *British journal of clinical pharmacology*. v. 49, n. 6, p. 549–554, 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x>

SZAKÁCS, G.; VÁRADI, A.; ÖZVEGY-LACZKA, C.; et al. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME–Tox). *Drug Discovery Today*. v. 13, n. 9, p. 379–393, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>

VAN ROON, E. N.; VAN DEN BEMT, P. M. L. A.; JANSEN, T. L. T. A.; et al. An evidence-based assessment of the clinical significance of drug-drug interactions between disease-modifying antirheumatic drugs and non-antirheumatic drugs according to rheumatologists and pharmacists. *Clinical Therapeutics*. v. 31, n. 8, p. 1737–1746, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.009>

WHITE, N. J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 7, n. 8, p. 549–558, 2007. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70187-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70187-1)

WIRAWAN, E.; BERGHE, T. VANDEN; LIPPENS, S.; et al. Autophagy: for better or for worse. *Cell Research*. v. 22, n. 1, p. 43–61, 2012. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.152>

XU, C.; ZHU, L.; CHAN, T.; et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 105, n. 2, p. 884-890, 2015. <https://doi.org/10.1002/jps.24663>