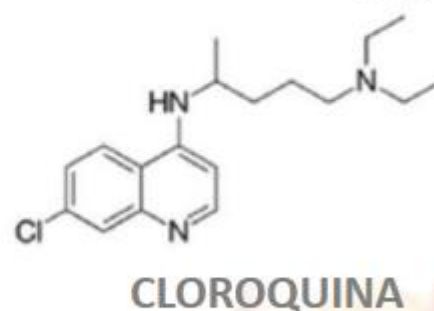
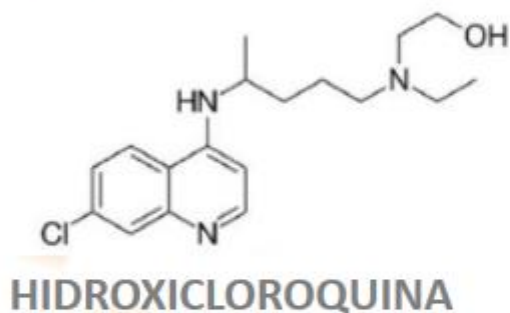
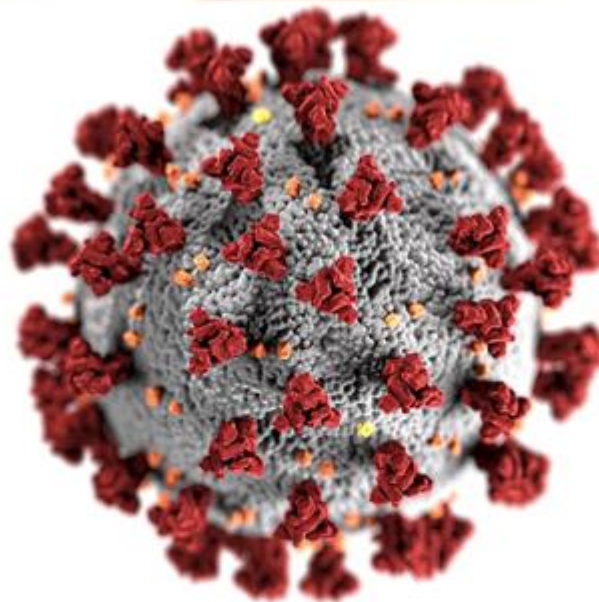


Informativos sobre o uso da cloroquina no enfrentamento da COVID-19

ISSN 2675-4045



VOLUME I
INFORMATIVO Nº 05

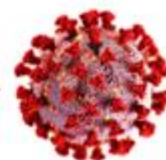
**Uso na COVID-19 - Risco
terapêutico e Toxicidade (B)**

JUNHO/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)

Este informativo contou com a colaboração especial da Prof^a. Dr^a. Andrea Grabe-Guimarães (DEFAR/Universidade Federal de Ouro Preto)

Coordenação e supervisão

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

Abordagem do Tema

O presente informativo vem reforçar que o uso da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento ou prevenção da COVID-19 deve ser realizado somente com acompanhamento médico e monitoramento do eletrocardiograma (ECG) (vide Apêndice) (FUNCK-BRENTANO et al., 2020). Em hipótese alguma deve ser recomendado o uso na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2. O uso na COVID-19 deve ser desencorajado em pacientes apresentando qualquer cardiopatia ou alterações hidroeletrólíticas, pois o risco potencial de morte súbita por cardiotoxicidade pode ser maior que aquele associado à própria infecção.

O uso da CQ e HCQ na COVID-19 é controverso. Vamos considerar aqui as informações obtidas de publicações científicas a fim de contribuir para uma conclusão racional na tomada de decisão. A decisão terapêutica em condições graves como a COVID-19 deve ser rigorosa e cautelosamente baseada na relação riscos *versus* benefícios acompanhado de monitoramento contínuo ou frequente dos sinais vitais. Para o uso da CQ e HCQ na COVID-19 ainda faltam dados de qualidade para dar suporte a superioridade dos benefícios em relação aos riscos, sendo os que se apresentam ainda pouco conclusivos (PISZCZATOSKI; POWELL, 2020). Os estudos clínicos para o uso da CQ e HCQ estão em curso (CLINICAL TRIALS, 2020), e não há ainda conclusões para mostrar a melhor dose e tempo de uso da CQ e HCQ na profilaxia ou tratamento da COVID-19 (MEDSCAPE, 2020).

Segurança terapêutica da Cloroquina e Hidroxicloroquina – Efeitos adversos e toxicidade

Para entender melhor sobre os riscos potenciais do uso da CQ e HCQ, estão aqui detalhados os efeitos desses dois fármacos sobre o sistema cardiovascular. O uso *off label* da CQ e HCQ na COVID-19 é preocupante principalmente por seus potenciais efeitos colaterais mais graves, a cardiotoxicidade e retinopatia (Figura 1). A retinopatia é mais rara e está associada ao uso prolongado (mais de 5 anos), mas muitas vezes irreversível. Outros efeitos colaterais importantes para estes fármacos, que ocorrem também nas doses usuais, incluem náuseas, vômitos e dor abdominal, miopatia caracterizada por fraqueza muscular, distúrbios do equilíbrio (função vestibular) e audição (ototoxicidade), prurido, eritema multiforme e sintomas cutâneos relacionados, fotossensibilidade, e mais raramente sintomas neurológicos reversíveis, sendo a HCQ de maior segurança entre os dois (MEDSCAPE, 2020). Tais efeitos são dose e tempo dependentes, ou seja, doses elevadas e por longo tempo tem maior potencial de produzir efeitos colaterais mais graves. No entanto, os efeitos graves tem potencial de ocorrer mesmo com as doses usuais mais baixas, sendo o risco maior na presença de outras comorbidades em um mesmo paciente.

A hipocalcemia, um fator de risco cardiovascular, é também um efeito adverso comum para os dois, CQ e HCQ, principalmente em altas doses. Um estudo clínico mostrou que potássio plasmático abaixo de 3,0 mmol/L se correlacionou com a mortalidade induzida pela CQ (CLEMESSY et al., 1995). A reposição de potássio é recomendada e deve ser acompanhada de observação rigorosa para evitar a hipercalemia de rebote, condição também de risco para arritmias cardíacas.

Outros fatores de risco para a toxicidade da HCQ são a idade maior que 60 anos, doses diárias acima de 400 mg ou dose de manutenção maior que 5 mg/kg/dia. Importantes fatores de risco para a toxicidade da CQ, implicando em sua contra-indicação absoluta ou relativa, são a obesidade, uso de tamoxifeno, dose de manutenção maior que 2,3 mg/kg/dia; presença de psoríase, doença renal ou hepática, doença de retina ou maculopatia, doença metabólica, porfiria e doença cardiovascular (CHATRE et al., 2018; RUAMVIBOONSUK et al., 2020; MEDSCAPE, 2020).

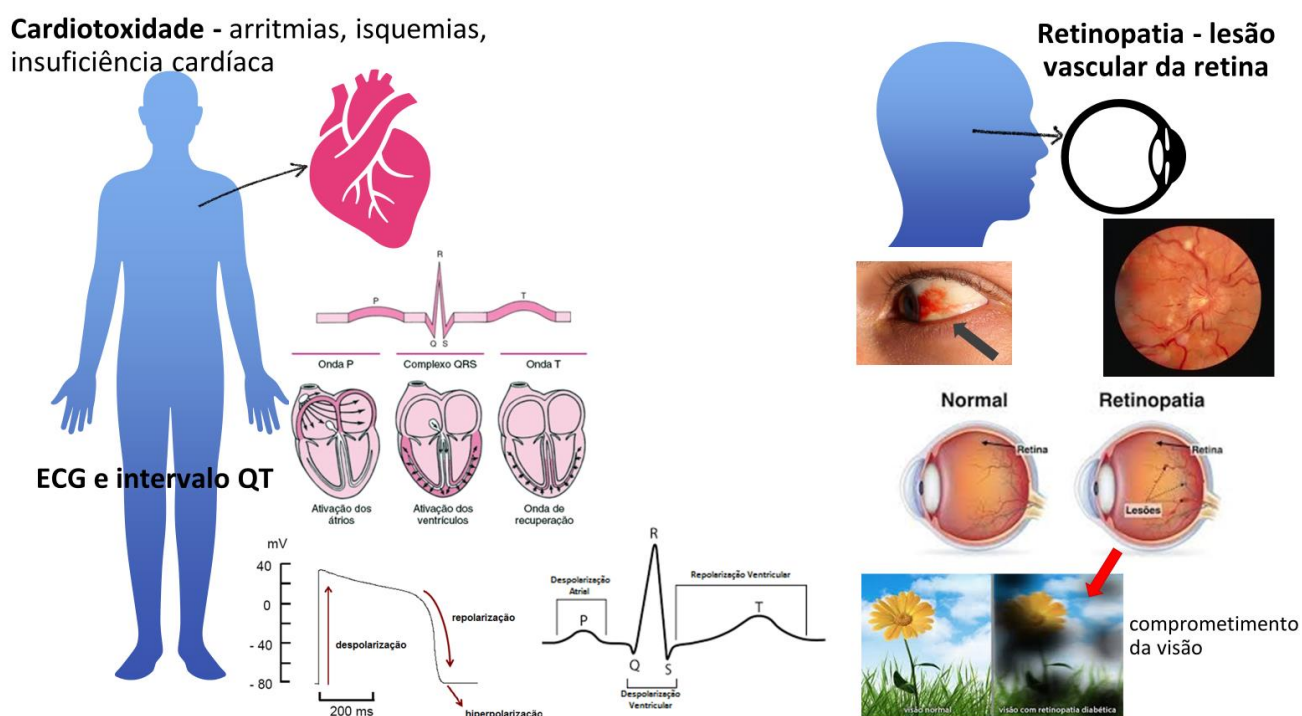


Figura 1 – Principais efeitos colaterais associados ao uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina

A cloroquina e seus sais tem sido preconizadas para o tratamento de várias infecções parasitárias, virais e doenças reumáticas. Para o tratamento da malária, no caso de infecção aguda por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e algumas linhagens susceptíveis de *P. falciparum*, é preconizado o seguinte regime posológico com CQ: dose inicial de 600 mg da base; após 6-8 horas, administração de 300 mg da base; duas doses de 300 mg decorridas 24 e 48 h desde a primeira administração, perfazendo um total de 1500 mg de base num intervalo de 3 dias (72 h) (MEDSCAPE,

2020). Dessa forma, o indivíduo adulto de referência, teria ingerido 7,14 mg de base/kg/dia. O mesmo raciocínio pode ser aplicado se considerarmos os regimes posológicos preconizados para o tratamento da amebíase extraintestinal onde são administradas aproximadamente 12000 mg de base a um indivíduo, durante o período máximo de 21 dias (MEDSCAPE, 2020). Neste caso, a ingestão diária seria um pouco mais elevada, 8,16 mg/kg/dia.

Em nota informativa divulgada em março de 2020 (Nota informativa 05/2020), a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE) sugeriu o uso da CQ como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da COVID-19 (BRASIL, 2020a). As doses sugeridas neste documento são três comprimidos de 150 mg de CQ, duas vezes ao dia, perfazendo uma dose de ataque de 900 mg, seguida por três comprimidos de 150 mg (450 mg) por mais quatro dias. Dessa maneira, um adulto de 70 kg, por exemplo, receberá, aproximadamente, 13,0 mg de base/kg/dia, no primeiro dia tratamento, referente a dose de ataque e 6,42 mg de base/kg/dia entre o segundo e o quinto dias de tratamento; o que corresponde a uma administração média de 7,71 mg de base/kg/dia, no tratamento completo. Essas doses foram calculadas conforme descrito acima visto existirem no mercado brasileiro comprimidos de CQ com 150 mg da base, o que justificaria e viabilizaria o regime posológico sugerido. Por outro lado, com relação à administração da HCQ, o documento apresenta uma falha grave pois, os medicamentos disponíveis no mercado são, na verdade, comprimidos contendo 400 mg de sulfato de HCQ contendo 310 mg de base livre. Enquanto o documento afirma que seriam administrados 800 mg por dia como dose de ataque, na verdade seriam administrados 620 mg de HCQ. Assim, optou-se por não incluir aqui o cálculo das doses de HCQ que seriam administradas aos pacientes devido a estas imprecisões da Nota informativa 05/2020 (BRASIL, 2020a). Nesta mesma nota informativa, são citados alguns trabalhos científicos prévios baseados tanto em estudos das atividades *in vitro* quanto *in vivo* da CQ no tratamento de infecções virais, causadas ou não pelo SARSCoV-2. Entretanto, tanto os autores citados quanto a própria nota informativa ressaltam os riscos inerentes do uso deste fármaco dado ao seu baixo Índice Terapêutico, ou seja, a pequena margem de segurança entre a dose terapêutica e a dose tóxica, e sua cardiotoxicidade, deixando clara a necessidade de acompanhamento da função cardíaca dos pacientes por meio de ECG antes, durante e após o tratamento e ainda, excluem, veementemente, a possibilidade de automedicação (BRASIL, 2020a). Um dos trabalhos científicos citados neste documento (GAUTRET et al., 2020, *apud* BRASIL, 2020a) descreve um estudo *in vivo* não randomizado no qual os pacientes (n=20, idade média 51,2 anos) foram tratados com 6,3 mg de base/kg/dia. Em maio do corrente ano, o

Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publicou novas orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de COVID-19 (BRASIL, 2020b). Neste documento, além da administração de difosfato de CQ ou sulfato de HCQ, em doses equivalentes, sugere-se a administração concomitante de fármacos macrolídeos. As doses sugeridas são de 8,5 e 4,3 mg de base/kg/dia no primeiro (dose de ataque) e do 2º ao 5º dia (manutenção), respectivamente, considerando-se as bases livres, CQ ou HCQ. Nesse esquema terapêutico, o tratamento completo implica em, aproximadamente, 5,0 mg de base/kg/dia. É importante ressaltar que a controvérsia e os riscos inerentes ao tratamento foram, novamente, destacados neste documento.

Para o tratamento de outras condições como doenças reumáticas e lúpus eritematoso, esses fármacos são uma das opções terapêuticas de uso prolongado, sendo a HCQ (sulfato), dose 200 a 400mg/dia equivalente a 2,21 mg a 4,42 mg de HCQ/kg/dia, respectivamente, preferencial à CQ (fosfato, 250 mg/dia) (RAINSFORD et al. 2015). Assim, para essas condições de tratamento crônico, o risco é reduzido por ser a dose menor, mas não exclui o monitoramento periódico dos sinais cardiovasculares e da função ocular (retina).

Comparando-se essas doses sugeridas para o tratamento da COVID-19 (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b) com aquelas preconizadas para o tratamento da malária, no caso de tratamento de curto prazo para infecção aguda, e da amebíase extraintestinal, percebe-se que se tratam de doses elevadas, e os riscos inerentes à sobredosagem não podem ser desconsiderados. Este risco encontra-se demonstrado graficamente na Figura 2.

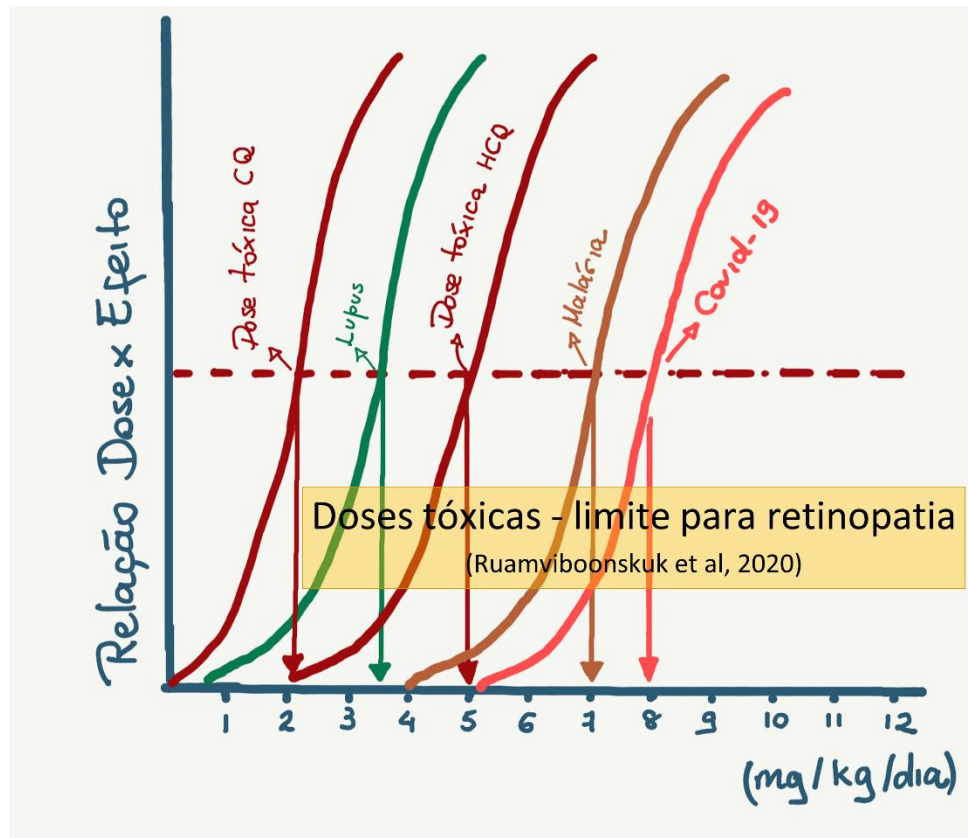


Figura 2 – Comparação entre as dosagens de cloroquina usualmente preconizadas e as doses sugeridas para o tratamento da COVID-19. A linha tracejada representa o ponto a partir do qual os efeitos tóxicos começam a ser observados para 50 % dos indivíduos dentro de um grupo experimental. Os valores obtidos pela sua projeção no eixo das abscissas, a partir destes pontos, são relativos à dose de fármaco empregada em cada tratamento proposto.

Eletrocardiograma e a cardiotoxicidade da cloroquina e hidroxicloroquina

A CQ e HCQ, derivados quinolínicos, podem causar alterações do intervalo QT do eletrocardiograma (ECG), um biomarcador definitivo de danos cardíacos que levam a ocorrência de arritmias do tipo Torsade de Pointes (TdP), uma taquiarritmia ventricular polimórfica, potencialmente fatal (WHITE, 2007). Essa alteração potencialmente grave é descrita para o tratamento da malária, doença reumática e lúpus eritematoso, na maioria dos casos no uso em médio e longo prazo da CQ e HCQ. Os distúrbios de ritmo cardíaco também são observados por alterações na morfologia do ECG e podem ser acompanhados ainda de hipotensão leve a grave (Figura 3). Adicionalmente, é necessário observar o uso concomitante de outros fármacos que alteram o intervalo QT do ECG, como antidepressivos e ansiolíticos, fármacos amplamente prescritos para uso de longo prazo, lopinavir/ritonavir e macrolídeos como a azitromicina (NATH, 2020), por exemplo, e que em conjunto com a CQ ou HCQ podem aumentar o risco cardiovascular (JAVELOT et al., 2020).

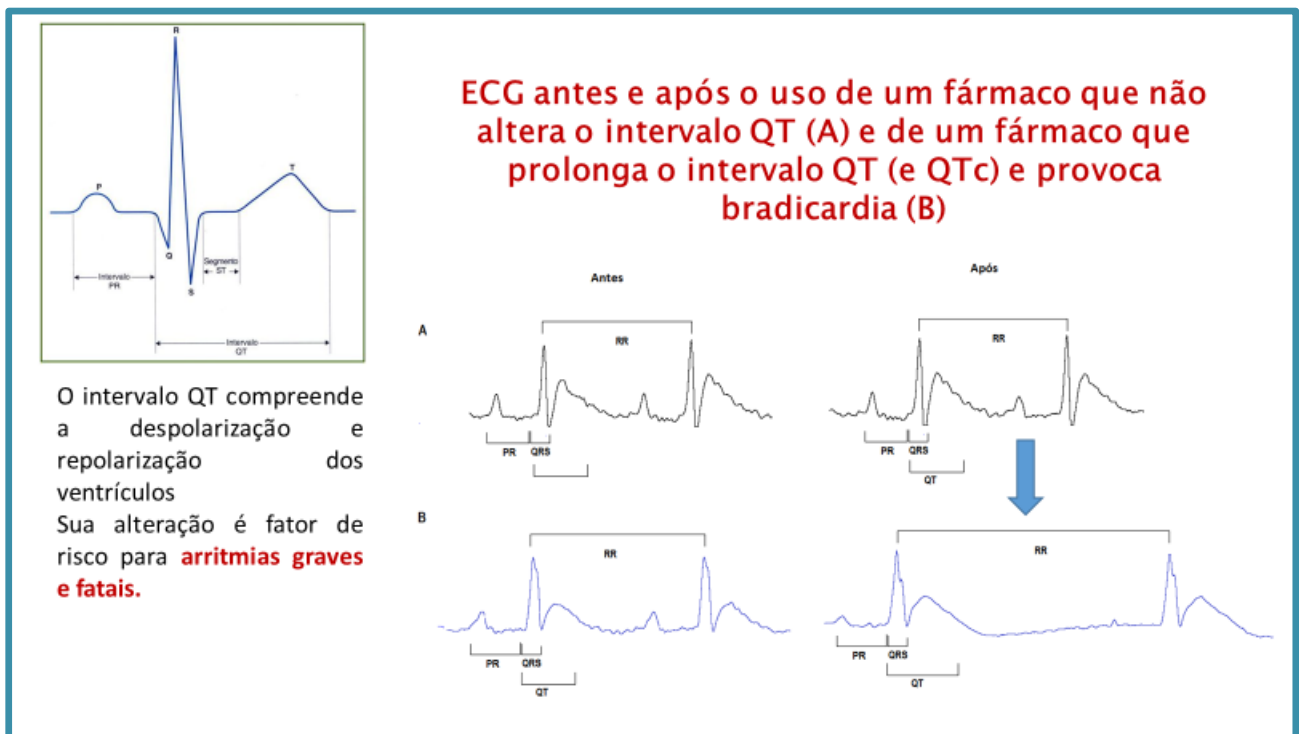


Figura 3 – Potenciais alterações no eletrocardiograma (ECG) decorrentes da utilização de fármacos cardiotoxicos.

A toxicidade maior pode estar relacionada a mistura racêmica utilizada, e o uso de um enantiômero da CQ foi proposto para aumentar a potência contra o SARS-CoV-2 e reduzir a cardiotoxicidade (LENTINI et al., 2020). O mecanismo descrito para as alterações do ECG e predisposição a arritmias e cardiotoxicidade é a influência no potencial de ação das células cardíacas (miócitos) pelo bloqueio principalmente de correntes de sódio (Na^+) e potássio (K^+), essenciais a atividade eletrofisiológica cardíaca (WHITE, 2007). Vale lembrar que por esse mesmo mecanismo, a CQ foi sugerida como antiarrítmico (BURRELL; MARTINEZ, 1958), mas seu potente efeito pró-arritmogênico não permitiu a sua continuidade para tal fim. Revisão sistemática recente denominada PROSPERO, avaliou 177 estudos clínicos realizados de 1982 a 2016 num total de 35448 participantes que usaram a CQ (HAEUSLER et al., 2018). Embora não tenha detectado notificação de mortes associadas a causas cardiovasculares, devido a análise insuficiente do biomarcador intervalo QT e suas variações, não descartaram o alto risco do uso da CQ para as arritmias fatais. Outra revisão sistemática (CHATRE et al., 2018) detectou que o uso de longo prazo (média 7 anos) da CQ e HCQ induziu distúrbios cardíacos de condução, detectado pelo ECG, afetando 85 % dos pacientes, além de hipertrofia ventricular (22 %) e insuficiência cardíaca (26,8 %), entre outros. Relataram ainda que 78 pacientes tiveram a função cardíaca normal recuperada (44,9 %), enquanto para os outros os danos foram irreversíveis (12,9 %) ou levaram à morte (30,8 %).

Em relação à tentativa de tratamento da COVID-19, o estudo de Saleh et al. (2020) avaliou 201 pacientes tratados, sendo 10 com CQ, 191 com HCQ e desses, 119 também receberam a azitromicina. Não observaram desenvolvimento de arritmias graves, mas observaram aumento significativo do intervalo QT do ECG, levando a suspensão do uso em 7 pacientes. Um ensaio clínico aleatorizado conduzido no Brasil avaliou duas doses de CQ (600 mg 2xs/dia por 10 dias e 450 mg 2xs/dia por 4 dias) e observaram que o grupo que recebeu maior dose apresentou prolongamento do intervalo QTc, maior que 500 ms (intervalo QT do ECG corrigido pela frequência cardíaca - FC) em 7 de 37 pacientes (18,9 %) e 4 de 36 pacientes para a menor dose (11,1 %) (BORBA et al. 2020). Na Índia, o uso profilático com CQ e HCQ para profissionais da saúde que tiveram contato com pessoas com COVID-19 é recomendado. Tal decisão foi baseada em estudos experimentais, entretanto ainda não há relatos da eficiência da medida (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH-ICMR, 2020). Assim, também desencorajam a utilização ampla, mesmo para profissionais da saúde.

Considerações finais

O presente informativo vem reforçar que o uso da CQ e HCQ no tratamento ou prevenção da COVID-19 deve ser realizado somente com acompanhamento médico e monitoramento do ECG (protocolo abaixo) (FUNCK-BRENTANO et al., 2020; SAPP et al., 2020). Em hipótese nenhuma deve ser recomendado o uso na prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2. O uso na COVID-19 deve ser desencorajado em pacientes apresentando qualquer cardiopatia ou alterações hidroeletrólíticas, pois o risco potencial de morte súbita por cardiotoxicidade pode ser maior que a própria infecção.

Entretanto, as informações aqui colocadas não constituem evidências finais para o uso da CQ e HCQ na COVID-19, pois quanto mais informações do vírus SARS-CoV-2 e da doença surgirem, melhor será para buscar o tratamento ideal. Outros fármacos e medicamentos de menor risco também estão em avaliação de eficácia para o tratamento da COVID-19, como antivirais, anticoagulantes, algumas tetraciclinas, vitamina D na prevenção, imunomoduladores, terapias gênicas, entre outras. A vacinação ainda é o foco como medida profilática de doenças infecciosas, sendo também a forma mais segura comparado à profilaxia com medicamentos, e pesquisadores do mundo todo buscam essa solução para atender a população mundial. Vale ainda lembrar que ibuprofeno não deve ser usado em caso de suspeita da COVID-19, sendo o acetaminofeno ou paracetamol os antitérmicos de escolha (DAY, 2020). Para pacientes em uso contínuo de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina, a atenção aos sinais vitais deve ser ainda maior pois o vírus atua na ECA2, tornando a associação vírus-medimento de maior risco cardiovascular. Esperamos que a terapêutica em que os benefícios sejam muito superiores aos riscos seja demonstrada e acessível em futuro próximo (CHARY et al., 2020).

Apêndice

Protocolo recomendado para monitoramento do ECG em pacientes que irão receber CQ e HCQ, associados ou não a azitromicina na COVID-19 (Funck-Brentano *et al.*, 2020). De acordo com tais autores, preconiza-se:

Registro do ECG antes de iniciar o tratamento com medicamentos. Se o intervalo QTc (QT corrigido pela FC usando a fórmula de Fridericia ou de Bazzet) for >500 ms ou se o paciente tem síndrome de QT longo, não iniciar o uso dos medicamentos. Se QTc for > 480 ms e < 520 ms, realizar registro de ECG a cada 2 a 4 horas após dose inicial, e a cada dose subsequente; e monitoramento contínuo da FC. Evitar fortemente outros fármacos que prolongam o intervalo QT do ECG. Suplementar potássio para > 4 mmol/L e considerar interrupção do tratamento se QTc > 520 ms. Monitorar ECG durante todo o tratamento e depois dele, pois a meia-vida plasmática de ambos é maior que 50 horas e tem amplo volume de distribuição (DUCHARME; FARINOTTI, 1996). Tal protocolo encontra-se sumarizado abaixo.

Protocolo recomendado para monitoramento do ECG em pacientes que irão receber cloroquina ou hidroxicloroquina, associados ou não a azitromicina na COVID-19 (Funck-Brentano *et al.*, 2020)

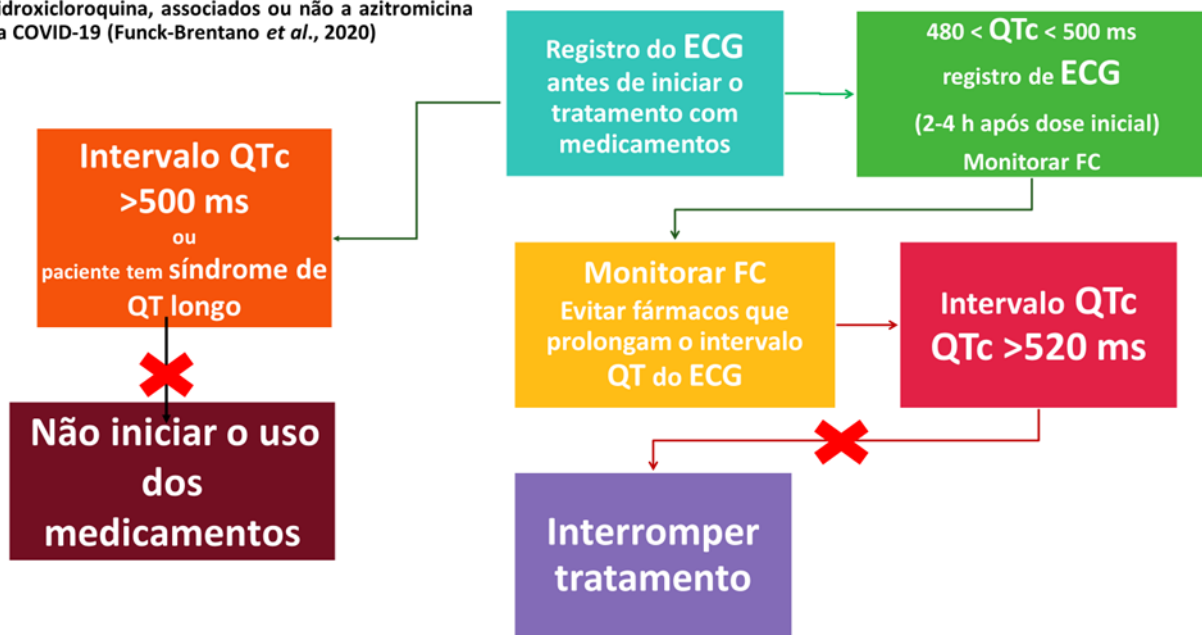


Figura 4 – Acompanhamento de funções cardíacas em pacientes submetidos ao tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina, roteiro para tomada de decisões.

Referências

BRASIL, 2020a. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Nota Informativa 5/2020-DAF/SCTIE/MS. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46601-cloroquina-podera-ser-usada-em-casos-graves-do-coronavirus> Acesso em 30 de maio de 2020.

BRASIL, 2020b. Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46919-ministerio-da-saude-divulga-diretrizes-para-tratamento-medicamentoso-de-pacientes> Acesso em 30 de maio de 2020.

BORBA, M. G. S.; VAL, F. F. A.; SAMPAIO, V. S.; ALEXANDRE, M. A. A.; MELO, G. C.; BRITO, M.; MOURÃO, M. P. G.; BRITO-SOUSA, J. D.; BAÍA-DA-SILVA, D.; GUERRA, M. V. F.; HAJJAR, L. A.; PINTO, R. C.; BALIEIRO, A. A. S.; PACHECO, A. G. F.; SANTOS JR, J. D. O.; NAVECA, F. G.; XAVIER, M. S.; SIQUEIRA, A. M.; SCHWARZBOLD, A.; CRODA, J.; NOGUEIRA, M. L.; ROMERO, G. A. S.; BASSAT, Q.; FONTES, C. J.; ALBUQUERQUE, C.; DANIEL-RIBEIRO, C. T.; MONTEIRO, W. M.; LACERDA, M. V. G. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. v. 3, n. 4, p. 1-14, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>

BURRELL, Z. L.; MARTINEZ, A. C. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine*. v. 258, n. 16, p. 798-800. <https://doi.org/10.1056/NEJM195804172581608>

CHARY, M. A.; BARBUTO, A. F.; IZADMEHR, S.; HAYES, B. D.; BURNS, M. M. COVID-19: therapeutics and their toxicities. *Journal of Medical Toxicology*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5>

CHATRE, C.; ROUBILLE, F.; VERNHET, H.; JORGENSEN, C.; PERS, Y. M. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Safety*. v. 41, n. 10, p. 919-931, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>

CLEMESSY, J. L.; BORRON, S. W.; BAUD, F. J.; FAVIER, C.; HANTSON, P. E.; VICAUT, E. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet*. v. 346, n. 8979, p. 877–880, 1995. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:S0140673695927115>

DAY, M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *The BMJ*. 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1086>

DIXON, D. L.; VAN TASSELL, B. W.; VECCHIÉ, A.; BONAVENTURA, A.; TALASAZ, A. H.; KAKAVAND, H.; D'ASCENZO, F.; PERCIACCANTE, A.; CASTAGNO, D.; AMMIRATI, E.; BIONDI-ZOCCAI, G.; STEVENS, M. P.; ABBATE, A. Cardiovascular considerations in treating patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal Cardiovascular Pharmacology*. v. 75, n. 5, p. 359-367, 2020. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000836>

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>

FUNCK-BRENTANO, C.; SALEM, J. E.; NGUYEN, L. S.; DRICI, M. D.; RODEN, D. M. Response to the editorial “COVID-19 in patients with cardiovascular diseases”. *Archives of Cardiovascular Diseases*. v. 113, n. 5, p. 367-368, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.04.001>

HAEUSLER, I. L.; CHAN, X. H. S.; GUÉRIN, P. J.; WHITE, N. J. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Medicine*. v. 16, n. 1, p. 1-13, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1188-2>

INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH-ICMR Recommendations for empiric use of hydroxychloroquine for prophylaxis of SARS CoV-2 infection. Disponível em: <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection> Acesso em 15 de maio de 2020.

JAVELOT, H.; EL-HAGE, W.; MEYER, G.; BECKER, G.; MICHEL, B.; HINGRAY, C. COVID-19 and (hydroxyl)chloroquine-azithromycin combination: should we take the risk for our patients? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020. <https://doi.org/10.1111/bcp.14335>

LENTINI, G.; CAVALLUZZI, M. M.; HABTEMARIAM, S. COVID-19, chloroquine repurposing, and cardiac safety concern: chirality might help. *Molecules*. v. 25, n. 8, p. 1-4. <https://doi.org/10.3390/molecules25081834>

MEDSCAPE. Drugs & Disease. Chloroquine. Hydroxychloroquine. Disponível em <https://portugues.medscape.com/temas-especiais/coronavirus> Acesso em 14 de maio de 2020.

NATH, K. A. The COVID-19 Pandemic and Mayo Clinic Proceedings. *Mayo Clinic Proceedings*. v. 95, n. 5, p. 835-836, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.009>

PISZCZATOSKI, C. R.; POWELL, J. Emergency approval of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020. <https://doi.org/10.1177/1060028020925558>

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, n. 5, p. 231-69, 2015. <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0239-y>

RUAMVIBOONSUK, P.; LAI, T. Y. Y.; CHANG, A.; LAI, C. C.; MIELER, W. F.; LAM, D. S. C. Chloroquine and hydroxychloroquine retinal toxicity consideration in the treatment of COVID-19. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*. v. 9, n. 2, p. 85-87, 2020. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000289>

SALEH, M.; GABRIELS, J.; CHANG, D.; KIM, B. S.; MANSOOR, A.; MAHMOOD, E.; MAKKER, P.; ISMAIL, H.; GOLDNER, B.; WILLNER, J.; BELDNER, S.; MITRA, R.; JOHN, R.; CHINITZ, J.; SKIPITARIS, N.; MOUNTANTONAKIS, S.; EPSTEIN, L. M. The Effect of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin on the corrected qt interval in patients with SARS-CoV-2 infection. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiology*. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008662>

SAPP, J. L.; ALQARAWI, W.; MACINTYRE, C. J.; TADROS, R.; STEINBERG, C.; ROBERTS, J. D.; LAKSMAN, Z.; HEALEY, J. S.; KRAHN, A. D. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: a statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003>

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; WANG, B.; XIANG, H.; CHENG, Z.; XIONG, Y.; ZHAO, Y.; LI, Y.; WANG, X.; PENG, Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

WHITE, N. J. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infectious Disease*. 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)

YANG, J.; ZHENG, Y.; GOU, X.; PU, K.; CHEN, Z.; GUO, Q.; JI, R.; WANG, H.; WANG, Y.; ZHOU, Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Disease*. v. 94, p. 91-95, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>