

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E CARDIOTOXICIDADE NA OVERDOSE POR HIDROXICLOROQUINA

CLINICAL IMPLICATIONS AND CARDIOTOXICITY IN HYDROXYCHLOROQUINE
OVERDOSE

Tereza Amanda Bezerra Batista

Alan Hílame Diniz Gomes

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Recebido em 04 de fevereiro, 2021 aceito em 09 de maio, 2021

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol14ed2.495>

**RESUMO**

A hidroxicloroquina (HCQ) é um fármaco antimalárico utilizado, também, como imunomodulador em casos de doenças reumatológicas, estando facilmente acessível à população, favorecendo o abuso de seu uso, principalmente, em tentativas de suicídio. A intoxicação medicamentosa por hidroxicloroquina constitui-se um problema de saúde pública e, diante da gravidade do quadro observado nos relatos de casos que norteiam essa revisão, ressalta-se a relevância do objetivo desse trabalho de elucidar os principais mecanismos cardiotoxícos da HCQ, o quadro clínico correspondente e os principais achados laboratoriais, com o intuito de fomentar as referências que norteiam a prática clínica diante dessa situação. Esta produção literária consiste em uma revisão de literatura elaborada por meio da utilização das bases de dados MEDLINE e BVS. Apesar da objetividade dos relatos de casos já publicados acerca do tema, constata-se ainda a escassez de informações acerca dos mecanismos gerais de intoxicação por da hidroxicloroquina, assim como de estudos que elucidem a dose máxima permitida a ser ingerida. Desse modo, a literatura já publicada é ainda insuficiente para esclarecer integralmente tais questionamentos. Em contrapartida, a cardiotoxicidade pode ser contemplada com detalhamento nessa revisão, enriquecendo o acervo literário e confirmando a gravidade dos efeitos de envenenamento por essa droga previamente conhecida.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina. Overdose. Cardiotoxicidade.

ABSTRACT

Hydroxychloroquine (HCQ) is an antimalarial drug used also as an immunomodulator in cases of rheumatological diseases, being easily accessible to the population, favoring the abuse of its use, especially in suicide attempts. Hydroxychloroquine drug intoxication is a public health problem and, given the seriousness of the situation observed in the case reports that guide this review, the relevance of the objective of this work to elucidate the main cardiotoxic mechanisms of HCQ is highlighted. corresponding clinical and main laboratory findings, in order to foster the references that guide clinical practice in this situation. This literary production consists of a literature review prepared using the MEDLINE and VHL databases. Despite the objectivity of the case reports already published on the subject, there is still a lack of information about the general mechanisms of hydroxychloroquine intoxication, as well as studies that elucidate the maximum dose allowed to be ingested. Thus, the literature already published is still insufficient to fully clarify such questions. On the other hand, cardiotoxicity can be considered in detail in this review, enriching the literary collection and confirming the seriousness of the effects of poisoning by this previously known drug.

Keywords: Hydroxychloroquine. Overdose. Cardiotoxicity.



1 INTRODUÇÃO

A hidroxiclороquina (HCQ) é um medicamento conhecido e comercializado mundialmente por sua ação antimalárica tendo, nos últimos anos, seu espectro de utilização expandido ao tratamento de doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico, graças a suas propriedades anti-inflamatórias (OLANO et al., 2019).

A intoxicação por HCQ é potencialmente letal e ainda rara mundialmente. A gravidade do quadro de intoxicação deve-se, principalmente, à toxicidade cardiovascular e às suas implicações clínicas, levando o paciente, muitas vezes, a prognósticos reservados (TEN BROEKE et al., 2016).

A intoxicação medicamentosa ocorre quando doses acima do limite recomendado, de modo intencional ou acidental, entram em contato com o organismo e causam uma série de manifestações clínicas que podem ser classificadas como agudas ou crônicas (GONÇALVES et al., 2017). No Brasil, existe um número de casos significativos de intoxicação medicamentosa, caracterizando-se como um problema de saúde pública e apresentando o suicídio como a principal causa de intoxicação (RANGEL; FRANCELINO, 2018). Somado-se a esse fato, os relatos de caso revisados também abordam a sobredosagem da hidroxiclороquina como tentativa de suicídio na África e na França (MERINO et al., 2017). Desse modo, determinar quais são os potenciais riscos que a intoxicação por esse medicamento pode ocasionar no organismo é relevante em um contexto de ampla utilização da droga no tratamento de diversas patologias ao redor do mundo.

A absorção rápida da hidroxiclороquina pelo organismo possibilita picos de concentração sérica elevados logo após sua ingestão exercendo efeitos tóxicos no sistema de condução cardíaco, bem como no próprio miocárdio, além de efeitos inotrópicos negativos e outras repercussões eletrocardiográficas a serem posteriormente discutidas (MERINO et al., 2017; MURPHY et al., 2017).

Descrições na literatura científica acerca da overdose de hidroxiclороquina são restritas a relatos de caso (MCBETH et al., 2015). Nesse contexto de escassez de revisões de literatura que abordem essa temática, justifica-se a elaboração desse estudo que compila os panoramas da cardiotoxicidade pela superdosagem de hidroxiclороquina já descritos.

Diante da gravidade do quadro de intoxicação por hidroxiclороquina, essa produção literária tem como objetivo geral elucidar os mecanismos de cardiotoxicidade causada por altas doses de hidroxiclороquina, e como objetivos específicos descrever os principais achados clínicos e as alterações laboratoriais observadas nos relatos de caso descritos na literatura revisada, com o intuito de fomentar as referências que norteiam a prática clínica diante dessa situação.

2 METODOLOGIA

Esta produção literária consiste em uma revisão de literatura com abordagem narrativa por meio da busca de artigos relacionados diretamente com o tema estudado. Os suportes de pesquisa utilizados foram as bases de dados MEDLINE e BVS, fazendo uso dos descritores: *hydroxychloroquine* e *poisoning*.

Os parâmetros utilizados para a seleção do material de pesquisa foram artigos originais em inglês publicados entre os anos de 2015 e 2020. Os critérios de exclusão utilizados foram: revisões de literatura, duplicatas, trabalhos que abordavam a intoxicação por hidroxiclороquina associada hepatites virais e autoimunes, relatos de casos que não abordavam a cardiotoxicidade do medicamento e artigos que analisavam o uso hidroxiclороquina como fator de proteção para intoxicação por gás mostarda. Ao final da pesquisa, foram obtidos cinco artigos, os quais foram utilizados para os resultados e discussão desta revisão.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Overdose por hidroxicloroquina e mecanismos de intoxicação

As intoxicações por hidroxicloroquina (HCQ) são episódios pouco frequentes, apesar de sua ampla utilização no tratamento de desordens reumatológicas (MERINO et al., 2017). Embora rara, a overdose por HCQ acarreta riscos consideráveis de morbimortalidade (DE OLANO et al., 2019). Para Merino (2017), parte dos casos de intoxicação por essa substância na Europa são decorrentes de tentativas de suicídio. Essa afirmativa vem ao encontro do panorama observado nos relatos de casos, utilizados na elaboração dessa revisão, os quais em sua totalidade descreviam cenários de overdose resultantes de motivações suicidas. Ainda, Ten Broeke (2016), traz a discussão acerca da potencial utilização da HCQ como uma pílula suicida devido sua ilimitada disponibilidade.

Em seus estudos, Mc Beth (2015) e Ten Broeke (2016) afirmam que uma dose fatal de hidroxicloroquina para humanos ainda não foi estabelecida. Em trabalhos mais recentes, Murphy (2017) e Merino (2017) sugerem que a dose de 4 g de HCQ é potencialmente fatal em adultos. Em contrapartida, no estudo mais atual analisado por essa revisão, De Olano (2019) não aborda qual possível dose da substância poderia causar consequências letais ao ser humano, constituindo-se como uma lacuna de conhecimento em seu trabalho

O medicamento apresenta rápida absorção e atinge pico de concentração em até duas horas após sua ingestão, podendo, assim, diante de uma sobredosagem, ocasionar a morte em até três horas (TEN BROEKE et al., 2016). Nesse contexto, o início dos sintomas de intoxicação podem aparecer durante os primeiros 30 minutos, principalmente pela característica de fácil absorção pelos tecidos com um grande volume de distribuição, justificando o longo período de meia vida que pode chegar até a 40 dias para

excreção de grandes dosagens (MCBETH et al., 2015).

No que concerne ao mecanismo de intoxicação, McBeth (2015) afirma que altas doses da droga é capaz de interferir no efluxo de potássio e na liberação de insulina, assemelhando-se com o mecanismo de intoxicação causado pela cloroquina (CQ). Nesse contexto, De Olano (2019) destaca que o pico de concentração plasmática entre 3 a 12 horas e a alta capacidade de adsorção por carvão ativado também são características comuns entre HCQ e CQ, além de enfatizar que a metabolização da hidroxicloroquina ocorre principalmente no fígado, justificando a hepatotoxicidade apresentada em alguns casos de abuso da droga. Dentre os cinco artigos revisados, observa-se a escassez de informações acerca da precisão de mecanismos gerais de intoxicação, revelando a cardiotoxicidade como principal mecanismo já elucidado e descrito.

Mecanismo de cardiotoxicidade

A toxicidade da hidroxicloroquina está primariamente relacionada a complicações cardiovasculares. Por meio da sua propriedade de ligação aos canais de sódio, ocasiona um bloqueio semelhante ao observado por drogas antiarrítmicas de classe I, promovendo retardo na condução ventricular e possibilitando a ocorrência de arritmias (TEN BROEKE et al., 2016). Dentre os resultados da revisão, McBeth (2015) aponta que o mecanismo de cardiotoxicidade da overdose de hidroxicloroquina também está relacionada com a capacidade de reduzir o efluxo de potássio por meio do bloqueio dos canais de membrana, corroborando para um desfecho de hipocalcemia profunda. Essa teoria é reforçada por De Olano (2019), ao citar que a hipocalcemia ocorre diante de alterações intracelulares ao invés de uma depleção orgânica de potássio, apesar de não abordar em sua discussão a farmacocinética da HCQ. Assim como Ten Broeke (2016), Mc Beth (2015) menciona o efeito de bloqueio dos canais de sódio, complementando a teoria da capacidade



de redução do efluxo de potássio e justificando implicações clínicas como bradicardia, hipotensão e disritmias ventriculares, assim como achados no eletrocardiograma como alargamento do segmento QRS e prolongamento do intervalo QT.

O estudo foi limitado pelo reduzido número de relatos de overdose por hidroxiclороquina na literatura, o que restringiu a elucidação de modo integral dos mecanismos de injúria cardíaca provocada em situações nas quais as concentrações da droga no organismo se encontram em valores muito superiores às estabelecidas nas doses terapêuticas.

A revisão realizada por esse estudo também revela que os demais artigos selecionados abordam as repercussões clínicas cardíacas da overdose de hidroxiclороquina sem esclarecer os mecanismos de cardiotoxicidade, deixando então mais lacunas acerca do tema e reforçando a importância da necessidade de novas publicações dessa temática.

Implicações clínicas

Para Murphy (2017), em casos de overdose por hidroxiclороquina, os sintomas, que manifestam precocemente devido à rapidez com a qual a substância atinge níveis séricos elevados, podem incluir alterações no estado mental, distúrbios visuais, convulsões, arritmias ventriculares, hipotensão e redução do débito cardíaco. Além desses sintomas, Ten Broeke (2016) ainda aponta parada respiratória, coma e vômitos como possíveis apresentações dessa forma de intoxicação. Essa sintomatologia já era evidenciada mesmo em estudos mais antigos, como expresso no relato de caso descrito por McBeth (2015), o que sugere um padrão em comum entre os episódios de overdose do medicamento.

Apesar das concordâncias acerca das repercussões sintomatológicas, anteriormente citadas entre os trabalhos, é preciso pontuar que as condições de exposição dos pacientes estudados foram as mais diversas, desse modo, apresentando peculiaridades que interferem

sensivelmente nos desfechos clínicos. Um exemplo relevante é o cenário de exposição abordado por Murphy (2017), que relaciona um episódio de hemorragia alveolar difusa em um paciente intoxicado por HCQ não somente aos efeitos deletérios da overdose, mas também por uma possível associação com a descompensação de sua doença de base, o lúpus eritematoso sistêmico.

No Quadro 1, pode-se observar um paralelo entre os quadros clínicos gerais de todos os pacientes descritos nos relatos de caso revisados nessa produção científica no momento em que chegaram ao serviço de atendimento emergencial.

Quadro 1 - Estado clínico geral dos pacientes, descritos nos relatos de casos revisados, no momento da admissão no serviço de emergência.

	De Olano, 2019	Ten Broeke, 2016 (Paciente I)	Ten Broeke, 2016 (Paciente II)	Murphy, 2017	Merino, 2017	McBeth, 2015
Febre	Ausente	Não Informado	Não Informado	Não Informado	Não Informado	Ausente
Hipotensão	Presente	Presente	Não Informado	Presente	Presente	Ausente
Taquicardia	Presente	Não Informado	Não Informado	Ausente	Ausente	Ausente
Estado mental rebaixado	Presente	Presente	Não Informado	Presente	Presente	Ausente
Naúseas/Vômitos	Não Informado	Presente	Presente	Não Informado	Não Informado	Não Informado

Achados laboratoriais na overdose de HCQ

Dentre os achados laboratoriais comumente encontrados na intoxicação por HCQ, sem dúvidas, a hipocalcemia é o de maior prevalência, descrito em 85% dos casos de overdose por essa substância (MERINO, 2017), sendo esse um dos principais mecanismos de toxicidade da droga (MCBETH, 2015). Em todos os artigos revisados por



essa produção, os pacientes abordados cursaram com algum grau de hipocalcemia durante as primeiras horas de internação e necessitaram de intervenção médica para o restabelecimento dos níveis séricos normais de potássio. Ademais, De Olano (2019) afirma que ainda há debates acerca do quão ofensivos devem ser os esforços a fim de corrigir a hipocalcemia, uma vez que estudos em animais sugeriram sua ação como fator de proteção contra o alargamento do complexo QRS nas intoxicações pelo alcaloide quinino.

Durante a intoxicação por HCQ, não há depleção de potássio pelo organismo (DE OLANO, 2019), e sim, um aprisionamento desse potássio no meio intracelular devido ao mecanismo de bloqueio de canais iônicos nas membranas das células (MCBETH, 2015). Dessa forma, a reposição de potássio deve ser realizada forma cautelosa e monitorada de perto, principalmente, durante as primeiras horas, devido à grande chance de desenvolvimento de episódios de hipercalemia rebote com início da resolução do quadro de intoxicação (MERINO, 2017). Apesar de enfatizarem que a reposição potássica deve ser realizada de forma cautelosa, os estudos revisados não abordaram de forma enfática acerca dos riscos os quais o paciente está suscetível enquanto os níveis normais de potássio sérico não são restabelecidos. Outras alterações laboratoriais foram pouco descritas e estão sob o viés da utilização de outras substâncias durante os episódios de overdose por tentativas de suicídio e não serão descritas nesse trabalho.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A overdose por hidroxiclороquina mostrou-se ser um tipo de intoxicação que, apesar de pouco frequente, pode progredir para quadros clínicos graves e, na ausência de intervenções médicas imediatas, potencialmente fatais.

A realização dessa revisão evidenciou que os dados disponíveis até o período da publicação mais recente analisada são ainda insuficientes para elucidar integralmente os mecanismos de toxicidade cardiovascular da overdose por

hidroxiclороquina e as suas implicações clínicas mais relevantes. Ademais, a hipocalcemia se mostrou como principal achado laboratorial dentre os casos estudados, tendo todos os pacientes evoluído para algum grau de hipocalcemia durante algum momento do curso de seu atendimento hospitalar.

A multiplicidade de medicamentos ingeridos pelos pacientes nos relatos de caso, as variações no tempo de atendimento, a diferente quantidade de hidroxiclороquina ingerida, a variação de faixa etária e sexo foram variáveis observadas que podem enviesar a atribuição do quadro clínico diretamente à condição de overdose por HCQ.

Ademais, não foram abordados por esse estudo os artigos que discutiam os possíveis efeitos cardiотóxicos da hidroxiclороquina utilizada por pacientes na dosagem terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDEL GALIL, S. M. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic **lupus** erythematosus: a case report. *Lupus*, v. 24, n. 6, p. 638-640, 2015.
2. DE OLANO, Jonathan et al. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 37, n. 12, p. 2264. e5-2264. e8, 2019.
3. GONÇALVES, Claudiana Aguiar et al. Intoxicação medicamentosa. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 8, n. 1, p. 135-143, 2017.
4. MCBETH, Paul B. et al. Novel therapies for myocardial irritability following extreme hydroxychloroquine toxicity. *Case reports in emergency medicine*, v. 2015, 2015.
5. MERINO, Arguménez C. et al. Hydroxychloroquine, a potentially lethal drug. *Medicina intensiva*, v. 41, n. 4, p. 257, 2017.
6. MURPHY, Luke R. et al. Uso de emulsão lipídica intravenosa para toxicidade grave



de hidroxiclороquina. **American Journal of Therapeutics** , v. 25, n. 2, pág. e273-e275, 2018.

7. RANGEL, Nayara Landim; FRANCELINO, Eudiana Vale. Caracterização do Perfil das Intoxicações Medicamentosas no Brasil, durante 2013 a 2016. **Id on Line Revista De Psicologia**, v. 12, n. 42, p. 121-135, 2018.
8. TEN BROEKE, R. et al. Early treatment with intravenous lipid emulsion in a potentially lethal hydroxychloroquine intoxication. *Neth J Med*, v. 74, n. 5, p. 210-4, 2016.