



# Emerging Research Information

Indexing journals for preprint publication since 2020

**Caso você identifique desvios éticos ou graves problemas de conteúdo neste preprint, por favor, clique aqui para apresentar, por e-mail, uma denúncia ao Comitê EmeRI de Ética e Integridade. O assunto do e-mail deve ser o DOI abaixo e a questão ser descrita de modo suficientemente detalhado.**

**Para verificar a publicação de uma versão revisada por pares deste preprint, visite a revista clicando aqui.**

Data de envio ao EmeRI: 2020-09-11

DOI: 10.5327/preprint2020001

## Um convite (para preprints recentemente adicionados)

Você está interessado em atuar como parecerista (revisor científico) deste artigo? Os editores terão prazer em aceitar sua colaboração. Por favor, entre em contato pelo e-mail da revista, informado adiante.

## Geriatrics, Gerontology and Aging

Brazilian Society of Geriatrics and Gerontology, Rio de Janeiro/RJ, Brazil

ISSN 2447-2123

e-mail: [executiveditors@ggaging.com](mailto:executiveditors@ggaging.com)

[ggaging.com](http://ggaging.com)

## Cloroquina e Hidroxicloroquina: medicamentos potencialmente inapropriados a idosos?

Gorzoni, Milton Luiz

\*Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil

Recebido pela revista em 2020-06-26

Aprovado na revisão de conformidade em 2020-08-22

Aprovado na revisão de conformidade por **Roberto Alves Lourenço**

Gorzoni, Milton Luiz (2020). Cloroquina e Hidroxicloroquina: medicamentos potencialmente inapropriados a idosos? (preprint submetido a: Geriatrics, Gerontology and Aging). *EmeRI - Emerging Research Information*. DOI: 10.5327/preprint2020001.

**Resumo** Medicamentos potencialmente inapropriados a idosos (MPII) provocam mais efeitos adversos do que benefícios. Os Critérios de Beers (CB) AGS 2019 (CB2019) consideraram cinco situações clínicas como MPII. A análise de medicamentos por essas situações clínicas podem auxiliar na prescrição a idosos? Procurando exemplo prático dessa questão, optou-se por análise de fármacos atualmente questionados sobre uso seguro em idosos.

**Objetivo:** Verificar se Cloroquina e Hidroxicloroquina enquadram-se como MPII e se esta análise é aplicável clinicamente. **Metodologia:** Sistematizando-se o objetivo pelas cinco situações clínicas definidas como MPII pelos CB2019.

**Resultados:** Ambos preenchem respectivamente quatro (Cloroquina) e cinco (Hidroxicloroquina) dessas situações clínicas. Esta análise permitiu a provável definição de MPII para esses medicamentos de forma simples por intermédio de breve análise de literatura acessível.

**Conclusão:** Cloroquina e Hidroxicloroquina podem ser considerados MPII. Espera-se replicar essa análise para outros medicamentos e reduzir iatrogenias em idosos.

## Termo de isenção de responsabilidade

O texto a seguir é um *preprint*. Para ser incluído no *EmeRI*, a revista depositante o examinou *preliminarmente* e avaliou a sua contribuição científica como *suficiente* para que ele fosse aceito para revisão por pares. Poderá ou não ser aprovado para publicação definitiva.

A responsabilidade pelo conteúdo e pela publicação do *preprint* é integral e exclusivamente de seus autores e autoras. Assim sendo, nem a revista depositante, nem a Associação Brasileira de Editores Científicos, nem o Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia, nem a Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura, *nem qualquer pessoa vinculada a qualquer dessas instituições* o endossam ou respondem por quaisquer consequências de sua eventual utilização, seja qual for ou tenha sido a finalidade.

Este trabalho é distribuído sob uma Licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional.



**GERIATRICS, GERONTOLOGY AND AGING**

**e-ISSN 2447-2123**

**<http://ggaging.com>**

---

**Article Type:** Viewpoint

**Cloroquina e Hidroxicloroquina:  
medicamentos potencialmente inapropriados a idosos?**

**Chloroquine and hydroxichloroquine:  
potentially inappropriate medications for older people?**

Gorzoni, Milton Luiz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Rua Doutor Cesário Motta Júnior, 112 – CEP: 01221-020 – São Paulo (SP), Brasil. E-mail: gorzoni@uol.com.br <http://orcid.org/0000-0002-7627-3203>

**The author declares that there is no conflict of interest.**

## **Cloroquina e Hidroxicloroquina: medicamentos potencialmente inapropriados a idosos?**

### **Resumo**

Medicamentos potencialmente inapropriados a idosos (MPII) provocam mais efeitos adversos do que benefícios. Os Critérios de Beers (CB) AGS 2019 (CB2019) consideraram cinco situações clínicas como MPII. A análise de medicamentos por essas situações clínicas podem auxiliar na prescrição a idosos? Procurando exemplo prático dessa questão, optou-se por análise de fármacos atualmente questionados sobre uso seguro em idosos.

**Objetivo:** Verificar se Cloroquina e Hidroxicloroquina enquadram-se como MPII e se esta análise é aplicável clinicamente. **Metodologia:** Sistematizando-se o objetivo pelas cinco situações clínicas definidas como MPII pelos CB2019.

**Resultados:** Ambos preenchem respectivamente quatro (Cloroquina) e cinco (Hidroxicloroquina) dessas situações clínicas. Esta análise permitiu a provável definição de MPII para esses medicamentos de forma simples por intermédio de breve análise de literatura acessível.

**Conclusão:** Cloroquina e Hidroxicloroquina podem ser considerados MPII. Espera-se replicar essa análise para outros medicamentos e reduzir iatrogenias em idosos.

**Palavras chave:** Idoso; Medicamentos potencialmente inapropriados; Cloroquina.

## **Chloroquine and hydroxichloroquine: potentially inappropriate medications for older people?**

### **Abstract**

**Introduction:** Potentially inappropriate medications for older persons (PIM) cause more adverse effects than benefits. The Beers AGS 2019 Criteria (CB2019) considered five clinical situations as PIM. Can an analysis of medications for these clinical situations assist in prescribing the elderly? Looking for a practical example of this issue, we opted for the analysis of drugs currently questioned about safe use in older persons. **Objective:** To verify if Chloroquine and Hydroxychloroquine fit as PIM and if this analysis is clinically applicable. **Methods:** Systematizing the objective by the five clinical situations defined as PIM by CB2019.

**Results:** Both fill four (Chloroquine) and five (Hydroxychloroquine) respectively from these clinical situations. This analysis allowed the probable definition of PIM for these drugs in a simple way through a brief analysis of accessible literature.

**Conclusion:** Chloroquine and Hydroxychloroquine can be considered PIM. It is expected to replicate this analysis for other medications and to reduce iatrogenesis.

**Keywords:** Aged; Potentially Inappropriate Medication List; Chloroquine.

## Introdução

Define-se medicamentos potencialmente inapropriados a idosos (MPII) como fármacos com risco maior de provocar efeitos adversos do que de gerar benefícios em pacientes nessa faixa etária.<sup>1-4</sup> Objetivando auxiliar na prática clínica, vários consensos de MPII foram criados, sendo os Critérios de Beers (CB) o de maior repercussão e periodicamente atualizados (1991,1997,2003, 2012, 2015 e 2019).<sup>1-3</sup> As últimas reedições dos CB consideraram cinco situações clínicas como determinantes de inclusão dos fármacos como MPII.<sup>2,3</sup>

Esses critérios visam basicamente melhorar a seleção de medicamentos, educar profissionais e pacientes, reduzir efeitos colaterais, servir como instrumento de avaliação da qualidade do atendimento, desenvolver padrões de prescrição medicamentosa e beneficiar a formuladores de políticas na área da saúde.<sup>3</sup>

As cinco situações clínicas dos CB podem auxiliar na prática clínica e gerar segurança ao prescritor, particularmente em idosos? Procurando exemplo prático do acima questionado, optou-se por análise de dois fármacos – Cloroquina e Hidroxicloroquina – pela atual circunstância infecto-epidemiológica onde o questionamento sobre a segurança desses medicamentos em idosos é frequente.

O objetivo desse estudo é verificar se Cloroquina e Hidroxicloroquina possam ser consideradas como MPII e se o processo realizado nesta análise é passível de replicação na prática clínica diária.

## Metodologia

Sistematizando-se a questão apresentada anteriormente pelas cinco situações clínicas definidas como MPII pelos CB.<sup>2,3</sup>

1. Medicamentos potencialmente inapropriados para a maioria dos idosos.
2. Medicamentos que normalmente devam ser evitados em idosos em ou com determinadas condições clínicas.
3. Medicamentos para serem utilizados com cautela nessa faixa de idade.
4. Medicamentos com reconhecida interação medicamentosa entre si.
5. Medicamentos que necessitam de ajuste de dose devido ao grau de disfunção renal.

Pesquisou-se nos portais <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> e <https://scielo.org/> a literatura que será citada com os descritores: “Chloroquine and the Elderly”, “Hydroxychloroquine and the Elderly”, “Chloroquine and Older Person”, “Hydroxychloroquine and Older Person”.

Utilizou-se, como critério de exclusão, publicações voltadas para o uso desses dois fármacos na atual situação infecto-epidemiológica. Procurou-se artigos voltados a efeitos colaterais, interações medicamentosas e/ou contra-indicações em idosos.

## Resultados

Seguindo as cinco situações clínicas definidas como MPII pelos CB<sup>2,3</sup>

### 1. Medicamentos potencialmente inapropriados para a maioria dos idosos.

A alta prevalência de doenças reumáticas em idosos origina o risco progressivo de perda de independência funcional provocando assim o consumo de medicamentos anti-reumáticos. Uso contínuo de anti-inflamatórios não esteróides encontram-se incluídos em medicamentos que devem ser evitados em idosos, independentemente da condição clínica.<sup>1-3</sup> Isto decorre do risco de hemorragia digestiva, do incremento de hipertensão arterial, descompensação de insuficiência cardíaca e/ou da insuficiência renal crônica e *delirium*.<sup>1-3</sup>

Cloroquina como Hidroxicloroquina também são utilizadas como fármacos anti-reumáticos. Sendo que a Cloroquina apresenta como cuidados à prescrição: (1) Cautela do seu uso em pacientes com insuficiência renal, (2) Risco maior de lesões na retina e (3) Margem de segurança pequena (três vezes a dose terapêutica do adulto para malária pode ser letal se administrada em dose única).<sup>5</sup> Há também relatos de efeitos colaterais como irritabilidade, emotividade e psicose em doses superiores a 6mg/(kg·dia) pela Hidroxicloroquina.<sup>6</sup> Critérios para MPII consultados não citam Cloroquina ou Hidroxicloroquina como impróprios para a maioria dos idosos.<sup>1-3</sup> Pressupõe-se que isto decorra das indicações formais desses fármacos: (1) Como anti-maláricos e (2) Em casos de artrite reumatóide e lúpus eritematoso discóide e sistêmico, em pacientes que não responderam satisfatoriamente a medicamentos com menor potencial de efeitos colaterais.

Além dos efeitos descritos acima, a taxa de filtração glomerular declina com o avançar da idade na proporção de 6,3mL/min/1,73m<sup>2</sup> por década de vida, fator significativo à prescrição de medicamentos com excreção renal<sup>7</sup>.

Igual atenção deve-se ter quanto à degeneração macular, principal origem de amaurose em idades ≥55 anos. A perda da visão total ou parcialmente é altamente incapacitante e fármacos com potencial de lesão em retina devem ter seus prós e contras analisados antes de prescreve-los.<sup>8</sup>

### 2. Medicamentos que normalmente devam ser evitados em idosos em ou com determinadas condições clínicas.

Cloroquina e Hidroxicloroquina apresentam capacidade de desenvolver disfunção no armazenamento lisossômico. Essa disfunção provoca cardiopatia induzida por medicamentos caracterizada por distúrbios de condução e cardiomiopatia. Sendo frequente o encontro de idosos com doenças cardiovasculares e o padrão clínico da cardiotoxicidade inespecífico, a literatura consultada recomenda identificação e seguimento rigoroso de pacientes em uso desses fármacos pelo risco de eventos adversos graves e de óbitos.<sup>9</sup>

*Delirium* e demência encontram-se entre as principais causas de comprometimento cognitivo em idosos. Estima-se que entre 10 a 32% de adultos hospitalizados são internados ou desenvolvem *delirium* durante sua permanência hospitalar. Usualmente de causa multifatorial, a manifestação de quadro confusional agudo – particularmente em idosos com disfunção cognitiva prévia – merece especial atenção quanto ao uso de fármacos indutores ao *delirium*.<sup>10</sup> Há relatos de agitação psicomotora, irritabilidade e emotividade pelo consumo de Hidroxicloroquina e sua reversibilidade – total ou parcial – após a interrupção do medicamento.<sup>6,10</sup>

### 3. Medicamentos para serem utilizados com cautela nessa faixa de idade.

Segundo monografia da indústria farmacêutica produtora de Sulfato de Hidroxicloroquina (2019) deve-se observar cautela em pacientes com distúrbios gastrointestinais, visuais ou neurológicos, insuficiência renal, porfiria, psoríase, risco de hipoglicemia, eletrocardiogramas com prolongamento do intervalo QTc e sensibilidade ao quinino.<sup>11</sup>

A mesma monografia menciona cautela com idosos na lista de fatores de risco para a arritmia cardíaca *torsade de pointes* e periodicidade de avaliações oftalmológicas para detecção precoce de retinopatias.<sup>11</sup>

4. Medicamentos com reconhecida interação medicamentosa entre si.

O portal <https://www.drugs.com/drug-interactions/chloroquine-index.html> [25/04/2020] apresentou 378 interações medicamentosas relacionadas com Cloroquina sendo 67 interações principais (Relevância clínica alta. O risco da interação supera o benefício). Exemplos dessas interações encontram-se na **Tabela 01**.

Sintetizando os efeitos clínicos das interações medicamentosas com a Cloroquina, observa-se número significativo de interações capazes de interferir na função cardíaca, gerar alterações hematológicas, originar ou agravar estados convulsivos e provocar neuromototoxicidade.<sup>5,6,11</sup>

O mesmo portal <https://www.drugs.com/drug-interactions/chloroquine-index.html> [25/04/2020] listou 333 interações medicamentosas relacionadas com Hidroxiloroquina sendo 60 interações principais. Os exemplos citados de interações medicamentosas com a Cloroquina praticamente se sobrepõem aos exemplos da Hidrocloroquina.

Cabe a observação de que há interações medicamentosas com Cloroquina e/ou Hidroxicloroquina nas quais o segundo fármaco é considerado como MPII pelos CB AGS 2019.<sup>3</sup>

5. Medicamentos que necessitam de ajuste de dose ministrada devido ao grau de disfunção renal.

A prescrição de fármacos com excreção renal deve ser acompanhada pelo cálculo da taxa filtração glomerular (TFG). Justifica-se esse cuidado pelo envelhecimento fisiológico renal. A associação de doenças e/ou medicamentos capazes de acelerar esse processo de dano renal também merece atenção na prática clínica. Tendo em vista de que há menor reserva funcional em idosos, encontra-se a presença de doença renal crônica e/ou o risco de insuficiência renal aguda em percentuais significativos de pacientes nessa faixa de idade.<sup>12</sup>

Estima-se que os rins excretem 50% da dose de Cloroquina. Há assim a necessidade do seu ajuste conforme a TFG do paciente. Sugere-se redução da sua dose diária ao máximo de 50 mg quando a TFG for de 10 a 20 mL/min e sua não utilização em TFG menores de 10 mL/min. Visto que a Cloroquina apresenta extensa ligação tecidual, terapias de substituição renal não são úteis em doses excessivas ou intoxicações pelo fármaco.<sup>5,13</sup>

Recomenda-se igual cuidado à prescrição de Hidroxicloroquina em pacientes com TFG menor que 60 mL/min pelo risco do desenvolvimento de retinopatia secundária ao uso do medicamento. Outro fato relatado em situações de disfunção renal relaciona-se ao seu potencial de neurotoxicidade e a possibilidade de provocar cardiomiopatias, miopatias e neuropatias proximais. Objetivando a redução desse risco, estima-se a dose ideal diária de Hidroxicloroquina entre 6,5 a 5,0 mg/Kg de peso.<sup>14,15</sup>

<p><b>Tabela 01.</b> Exemplos de interações medicamentosas obtidas no portal <a href="https://www.drugs.com/drug-interactions/chloroquine-index.html">https://www.drugs.com/drug-interactions/chloroquine-index.html</a> [25/04/2020] relacionadas com Cloroquina.</p>			
interações principais	interações moderadas		interações menores
<p>Amiodarona Bupropiona Cisaprida Citalopram Clozapina Disopiramida Droperidol Excitalopram Haloperidol Metadona Quinidina Saquinavir, Sotalol, Tioridazina Tramadol.</p>	<p>Ácido Valpróico Amitriptilina Amoxapina Ampicilina Atorvastatina Carbamazepina Carbonato de Cálcio Cetoconazol Ciprofloxacina Claritromicina Clomipramina Clorpromazina Codeína Digoxina Desipramina Disopiramida Doxepina Dronedarona Duloxetina Etambutol Famotidina Fenitoína Fenobarbital Fluconazole Fluoxetina Formoterol Galantamina Ginkgo biloba Halotano Hidralazina Hidroxizina</p>	<p>Imipramina Isoniazida Lamotrigina Levodopa Levofloxacina Linezolida Loperamida Metronidazol Mirtazapina Nitrofurantoína Norfloxacina Nortriptilina Olanzapina Ondansetrone Pancuronio Pravastatina Praziquantel Pregabalina Protriptilina Quetiapina Risperidona RivastigminA Rosuvastatina Sertralina Sinvastatina Tamoxifeno Timolol Colírio Trimipramina Vasopressina Venlafaxina</p>	<p>Carvedilol Donepezila Metotrexate Metoprolol Propranolol Sulfametoxazol.</p>
<p><b>Interações principais:</b> Relevância clínica alta. O risco da interação supera o benefício.</p> <p><b>Interações moderadas:</b> Relevância clínica intermediária. Use apenas em situações especiais.</p> <p><b>Interações menores:</b> Relevância clínica baixa. Avaliar o risco, considerar tratamento alternativo, tomar medidas para monitorizar e/ou reduzir o risco de interação medicamentosa.</p>			



## **Discussão**

O exposto na presente análise sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina não encerra a discussão sobre se são ou não MPPII, visto que os critérios para isto não se resumiram a uma opinião isolada e sim a um consenso de vários especialistas.

Assumiu-se – como ponto a ser questionado no presente ponto de vista - o risco de viés de seleção de informação. Este fato decorreu pela pouca literatura nos portais consultados que abordavam os dois fármacos sem a atual vinculação com debates apaixonados quanto ao momento infecto-epidemiológico e suas opções terapêuticas.

Mas, seguindo-se as cinco situações clínicas definidas como MPPII pelos CB,<sup>2,3</sup> pode-se observar que ambos os fármacos preenchem respectivamente quatro (Cloroquina) e cinco (Hidroxicloroquina) das situações clínicas acima determinadas. Isto indica que há a real possibilidade de serem MPPII.

Diante de um rápido processo de envelhecimento populacional, todo profissional da saúde deve ter em mente sobre a possibilidade de que o medicamento prescrito será dependente das alterações fisiológicas próprias do envelhecimento para sua ação terapêutica efetiva. Igualmente merece menção o número de doenças crônicas não-transmissíveis e o consumo de vários medicamentos simultaneamente, aumentando assim a possibilidade de efeitos colaterais e de interações medicamentosas.

Este padrão de análise permitiu a provável definição de MPPII para esses fármacos de forma simples por intermédio de breve análise de literatura acessível sendo passível de replicação na prática clínica diária. Espera-se assim que contribua para a melhor assistência aos idosos.

## **Conclusão**

Cloroquina e Hidroxicloroquina – diante da presente análise - podem ser considerados MPPII. Espera-se replicar o processo metodológico na prática clínica para outros medicamentos com o intuito da redução de eventos iatrogênicos em idosos.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Financiamento:** Nenhum.

**Submitted:** 26/06/2020

**Accepted for publication:** 22/08/2020

**Edited by:** Roberto Alves Lourenço, PhD, Editor-in-Chief.

## **Referências**

1. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991;151(9):1825-32. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400090107019>.
2. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(11):2227-46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>.
3. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Update AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>.
4. Gorzoni ML, Fabbri RM, Pires SL. Potentially inappropriate medications in elderly. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(4):442-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302012000400014>.



5. Brooks PM, Kean WF, Kassam Y, Buchanan WW. Problems of antiarthritic therapy in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1984;32(3):229-34. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb02007.x>.
6. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammopharmacology.* 2018;26(5):1141-9. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0498-5>.
7. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(1):19-28. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>.
8. Garralda A. Toxicidad ocular medicamentosa. *An Sist Sanit Navar.* 2008; 31(Supl 3):147-53. <https://doi.org/10.4321/S1137-66272008000600013>.
9. Tönnemann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy – a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(3):434-42. <https://doi.org/10.3109/08923973.2013.780078>.
10. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing.* 2011;40(1):23-9. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>.
11. <sup>Pr</sup>PLAQUENIL® (Hydroxychloroquine Sulfate Tablets USP) 200 mg. [Product Monograph]. Laval: Sanofi-Aventis Canada Inc; 2019.
12. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl 1):S82-S90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82>.
13. Thorogood N, Atwal S, Mills W, Jenner M, Lewis DA, Cavenagh JD, et al. The risk of antimalarials in patients with renal failure. *Postgrad Med J.* 2007;83(986):e1-e8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.063735>.
14. Biehl AJ, Katz JD. Pharmacotherapy pearls for the Geriatrician: Focus on oral disease-modifying antirheumatic drugs including newer agents. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(1):1-15. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.001>.
15. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2927-31.