DOI 10.29184/ 1980-7813.rcfmc.412.vol.15.n2.2020

EFEITO ADVERSO OFTALMOLÓGICO PELO USO DE HIDROXICLOROQUINA E SEUS ANÁLOGOS

ADVERSE OPHTHALMIC EFFECT THROUGH THE USE OF HYDROXYCHLOROQUINE AND ITS ANALOGUES

Luana de Souza Madeira¹, Ana Luiza Mantovanelli Grandi Ribeiro¹, Mariana Pereato Fernandes¹, Daniel José Matos de Medeiros Lima²

- ¹ Estudante da Faculdade de Medicina de Campos
- ² Professor do departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina de Campos.

Faculdade de Medicina de Campos – Av. Alberto Torres, 217 - Centro, Campos dos Goytacazes - RJ, 28035-581

Endereço para correspondência: Luana de Souza Madeira - Rua Voluntários da Patria 65 Campos dos Goytacazes — RJ - luanamadeira98@gmail.com

RESUMO

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ), devido a seus efeitos benéficos, têm sido amplamente utilizadas em diversos cenários de terapêutica médica. No entanto, deve-se levar em consideração os importantes efeitos adversos associados à essas drogas, sendo o mais temido, o potencial dano oftalmológico, especificamente ao nível da retina. Inicialmente, a CQ foi desenvolvida para o tratamento da malária por Plasmodium falciparum, no entanto, no cenário atual é amplamente utilizada em diversas áreas médicas. O risco de toxicidade dessa droga depende da dose diária e da duração do uso, sendo que suas reações adversas podem atingir o trato gastrointestinal, sistema hematológico, neurológico, neuromuscular, dermatológico e cardiológico, sendo, no entanto, os feitos oculares os mais preocupantes, sendo a característica clínica mais conhecida da retinopatia por HCQ, a maculopatia bilateral em olho de boi. A fim de minimizar seus efeitos adversos, é preciso que seja feita uma triagem dos pacientes antes do início da terapia com HCQ ou CQ, onde deve ser realizado um exame inicial para avaliar quaisquer condições oculares complicadas, o grau de risco e estabelecer um registro da aparência do fundo e campo visual. Até o momento, nenhuma terapia medicamentosa testada apresentou-se eficaz na prevenção ou no tratamento da retinopatia induzida por HCQ ou CQ. É imprescindível o acompanhamento dos pacientes em uso dessas medicações. Apesar do risco relativamente baixo, esses danos podem ser irreversíveis, mas quando detectados precocemente, maiores serão as chances de que se tenha a preservação da capacidade visual ao suspender o tratamento.

Palavras-chaves: Hidroxicloroquina, Retinopatia, Efeitos adversos, Acompanhamento

ABSTRACT

Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ), due to their beneficial effects, have been widely used in several medical therapy scenarios. However, the important adverse effects associated with these drugs must be taken into account, the most feared being potential eye damage, specifically to the retina. Initially, CQ was developed for the treatment of malaria by Plasmodium falciparum, however,in the current scenario it is widely used in several medical areas. The risk of toxicity of this drug depends on the daily dose and duration of use, and its adverse reactions can reach the gastrointestinal tract, hematological, neurological, neuromuscular, dermatological and cardiological system, being, however, the ocular facts the most worrying, being the most known clinical characteristic of retinopathy by HCQ, the bilateral maculopathy in ox eye. In order to minimize its adverse effects, it is necessary to perform a screening of patients before starting HCQ or CQ therapy, where an initial examination should be performed to assess any complicated ocular conditions, the degree of risk and establish a record of the appearance of the fundus and visual field. To date, no drug therapy tested has been effective in preventing or treating HCQ or CQ-induced retinopathy. It is essential to monitor patients using these medications. Despite the relatively low risk, these damages may be irreversible, but when detected early, the greater the chances are that the visual capacity will be preserved when stopping treatment.

Keywords: Hydroxychloroquine, Retinopathy, Adverse effects, Follow-up

Introdução

O aparecimento da toxicidade retiniana como efeito adverso do uso da hidroxicloroquina (HCQ) instigou a pesquisa acerca dos fatores de risco e métodos para detectar precocemente essa doença. A cloroquina (CQ) e a HCQ são compostos aromáticos das 4-aminoquinolonas e devido a seus efeitos benéficos têm sido amplamente utilizados no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico e de forma contínua e crônica na prática reumatológica¹.

Os derivados das 4-aminoquinolinas possuem elevada afinidade pela melanina, como tal, acumulam-se nos tecidos ricos neste pigmento, como a pele, a retina e a íris, sendo assim, o efeito adverso mais temido é o potencial dano oftalmológico, especificamente ao nível da retina². Existem lesões iniciais, chamadas pré-maculares que são potencialmente reversíveis se detectada e descontinuada naquele momento, impedindo a progressão para o extremo mais temido e irreversível, a maculopatia "olho de boi"³. Como forma de prevenir esse tipo de retinopatia, há a recomendação para um exame oftalmológico inicial para os doentes que vão iniciar os antimaláricos à fim de servir como um ponto de referência e para descartar maculopatia, que pode ser uma contraindicação ao seu uso4. Deve ser iniciado o rastreio oftalmológico anual aos 5 anos de tratamento⁴, e os pacientes devem estar cientes do risco de toxicidade e a necessidade da triagem para detectar mudanças precoces e minimizar dessa forma a perda visual.

Nesta revisão iremos abordar o conhecimento atual sobre a retinopatia que pode ocorrer em pacientes em uso de CQ ou HCQ e quais abordagens podem ser realizadas para evitar ou minimizar os possíveis danos.

OBJETIVO

Essa revisão bibliográfica teve como propósito publicar informações à cerca dos efeitos adversos da HCQ e seus análogos, com ênfase na toxicidade ocular, tendo em vista seu impacto na qualidade de vida do paciente.

Indicações de uso

Inicialmente, em 1930, a CQ foi desenvolvida e amplamente utilizada no tratamento da malária causada por Plasmodium falciparum. No entanto, o desenvolvimento de uma resistência à este fármaco, fez com que a HCQ passasse a ser preferencialmente utilizada nestes casos, tanto por ser mais eficaz, quanto por ser menos tóxica. Atualmente, a HCQ

teve suas indicações clínicas expandidas ao tratamento de doenças autoimunes e diversos distúrbios do tecido conjuntivo devido ao seu potencial de modulação do sistema imune⁶-8. Nesses casos, pode ser utilizada tanto como tratamento principal, quanto como terapia adjuvante, a fim de reduzir as doses necessárias de outros medicamentos ainda mais tóxicos, como as terapias biológicas.

O uso da HCQ é empregado no âmbito reumatológico no tratamento de doenças como o lúpus eritematoso sistêmico⁹-¹¹, artrite reumatoide¹², síndrome de Sjögren¹³, síndrome do anticorpo antifosfolipídeo¹⁴, dermatomiosite¹⁵, artrite juvenil idiopática¹⁶, artrite psoriática¹⁷ dentre outras.

Quando se trata de desordens dermatológicas¹⁸, é utilizada no tratamento de doenças como lúpus discoide¹⁹, granuloma annulare¹⁸, líquen plano erosivo¹⁹, e até mesmo pseudolinfoma cutâneo²⁰.

No meio oncológico, tem sua aplicação direcionada ao tratamento de carcinomas pulmonares do tipo non-small cell²¹, da leucemia linfocítica crônica¹³,²², usado como adjuvante atuando como inibidor da autofagia²³-²⁷, podendo ainda ser utilizado na prevenção da rejeição de enxertos²⁸.

Na pediatria é utilizada principalmente nos casos de lúpus eritematoso sistêmico e lúpus discoide²⁹.

Efeitos Adversos

Os derivados das 4-aminoquinolonas são utilizados desde a sua industrialização como tratamento da malária, das doenças reumatológicas e dermatológicas. Essas drogas apresentam reações adversas sistêmicas e, principalmente, oculares.

O risco de toxicidade depende da dose diária e da duração do uso. Em doses terapêuticas recomendadas, o risco de toxicidade com 5 anos de uso do medicamento é inferior a 1% e até 10 anos inferior a 2%, mas aumenta para quase 20% após 20 anos⁴. Contudo, mesmo após 20 anos, um paciente sem toxicidade tem apenas 4% de risco de conversão no ano seguinte²¹. Segundo a American Academy of Ophthalmology (AAO) a dose máxima recomendada é de 5 mg/kg/dia de HCQ e doses menores que 2,3 mg/kg/dia de CQ⁴. Na posologia faz-se o uso do peso real do paciente para reduzir o risco de toxicidade ocular⁴.

As reações adversas que a HCQ e a CQ causam podem atingir o trato gastrointestinal,

sistema hematológico, neurológico, neuromuscular, dermatológico e cardiológico³⁰, ³¹.

As alterações do trato gastrointestinal incluem anorexia, cólicas, náuseas e diarreia e são as queixas mais frequentes³². Pode haver alterações dermatológicas, como prurido, alterações pigmentares da pele e mucosas, fotossensibilidade, lesões penfigóide bolhosa, urticária, eritema pigmentar fixo, eritema anular centrífugo, eritrodermia, erupção liquenóide e exacerbação da psoríase³¹. Alterações neuromusculares podem surgir no início do tratamento, com fadiga e mialgia, simulando um quadro gripal e tendendo a desaparecer dentro de poucas semanas a despeito da manutenção da terapêutica³⁰. Raramente ocorrem miopatia e neuropatia sensitivo-motora. Os sintomas neurológicos mais frequentes são cefaleia, insônia, nervosismo e irritabilidade, geralmente reversíveis. De forma mais rara foram descritas convulsões tônico-clônicas, quadros depressivos e psicose²⁷,³³. Alterações hematológicas são extremamente raras e restringem-se a relatos isolados de casos de agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e granulações tóxicas reversíveis nos leucócitos¹. As reações cardiológicas também são raras, podendo ocorrer, isolada ou simultaneamente, distúrbios de condução com bloqueio de ramo ou bloqueio cardíaco completo e hipertrofia biventricular e insuficiência cardíaca com o tratamento a longo prazo³¹. Os eventos mais frequentes são os gastrointestinais (10%) e os cutâneos (3%) que correspondem também aos eventos menos graves e facilmente controlados com diminuição da dose ou suspensão do medicamento¹. Os efeitos mais preocupantes são os efeitos oculares, tais como a ceratopatia, a disfunção do musculo ciliar, as cataratas, a retinopatia e os eventos neuromusculares³⁴.

A retinopatia tóxica causada pelos antimaláricos, descrita pela primeira vez em 1951, é um efeito adverso que pode acarretar uma perda irreversível da visão. Atualmente, exames oftalmológicos adicionais conferem o diagnóstico precoce de maculopatia, até mesmo em pacientes assintomáticos. A prevalência de toxicidade retiniana é diferente entre os antimaláricos. Para difosfato de cloroquina (DCQ), uma frequência variando de 2,5% a 10% foi relatada, enquanto o da HCQ é muito menor relacionado a centenas de pacientes que são medicados com o fármaco¹. Um estudo recente que teve como objetivo de investigar a frequência da retinopatia tóxica em pacientes com lúpus

eritematoso e artrite reumatoide com uso crônico de DCQ ou HCQ, mostrou que a prevalência de retinopatia tóxica por antimaláricos foi de 4,15% (9 dos 217 pacientes) sendo 7,4% (4 de 54 pacientes) após uso de DCQ e 0,82% (1 de 121 pacientes) após uso de HCQ. Apenas os pacientes com maculopatia em fase avançada apresentaram alterações durante os exames clínicos: teste de visão de cores alterado em 11,1% dos pacientes, e a acuidade visual e fundoscopia em 33,3%³⁵.

De acordo com a AAO os fatores de risco para desenvolvimento da maculopatia medicamentosa são: dosagem > 3 mg/kg/dia de CQ; dosagem > 6,5 mg/kg/dia de HCQ; uso do fármaco por mais de cinco anos; alto teor de gordura corporal (IMC > 25)³⁶; doença renal, hepática; idade superior a 60 anos e fatores genéticos. Se os critérios de dose e tempo de uso forem seguidos corretamente, a incidência da maculopatia será baixa³⁷.

Há relatos acerca de pequenas concentrações de CQ no plasma, eritrócitos e urina em indivíduos com retinopatia, após cinco anos de interrupção da droga devido ao fato que essas drogas possuem sua meia-vida aumentada proporcional à dose³⁸. No olho, a CQ manifesta sua toxicidade graças a sua afinidade pelas estruturas pigmentadas do olho, referidas como coróide e epitélio pigmentar da retina (EPR)³⁹. A característica clínica mais conhecida da retinopatia por HCQ é a maculopata bilateral em olho de boi. Nesta fase da doença, uma área de hipopigmentação do EPR é evidente na mácula central, poupando uma pequena ilha foveal. Caso a exposição persista, a atrofia do EPR pode gradualmente espalhar-se ao restante do fundo. O paciente pode se queixar de escotomas paracentrais ou ser assintomático. Normalmente, não há perda do reflexo foveal e a acuidade visual é normal. O primeiro sinal de toxicidade que se apresenta é a perda de função da retina paracentral, antes que as alterações do EPR sejam visíveis³⁷.

Um estudo de caso retrospectivo concluiu que a retinopatia pela HCQ nem sempre se desenvolve em um padrão parafoveal (olho de boi), e em especial pacientes asiáticos, o padrão pericentral de dano que é o mais desenvolvido⁴⁰. Outro grande estudo recente revelou que o tamoxifeno concomitante (um medicamento usado para o tratamento a longo prazo do câncer de mama) aumenta o risco de toxicidade em aproximadamente 5 vezes³⁷. Os motivos disso ainda não são claros, mas sabe-se que o tamoxifeno é toxico para retina e por isso pode haver sinergia metabólica adversa.

Os demais sinais e sintomas de toxicidade da CQ ou HCQ nos olhos incluem depósito em espiral na córnea (córnea verticilata), poliose, diminuição da acomodação, paralisia dos músculos extraoculares, uveíte anterior³8, catarata subcapsular anterior e posterior, maculopatia em olho de boi, neurite óptica e atenuação dos vasos retinianos³8. Os pacientes podem se queixar de halos ou fotofobia, geralmente, não associados à perda da acuidade visual. A presença de sintomas e alterações fundoscópicas unilaterais caminham para um achado não relacionado à droga¹.

A retinopatia é irreversível e não existe uma terapia atual. O reconhecimento em um estágio inicial antes de qualquer perda de EPR é valioso para evitar a perda visual central.

Patogenia

O sistema de toxicidade retiniana causada pela HCQ é indefinido. Uma pesquisa atual identificou que a CQ e HCQ inativam a função de captação de um polipeptídeo 1A2 (OATP1A2) que carreia um ânion orgânico, expresso em células do EPR, que atua no transporte de trans-retinol total, que é indispensável para o ciclo visual clássico⁴¹. A HCQ inibe a captação de all-trans-retinol nas células primarias do EPR humano e nas células do rim embrionário (HEK293)⁴².

O metabolismo da CQ e HCQ se dão por absorção no intestino e acúmulo no fígado, pulmões, baço e rins. A meia vida aumenta proporcionalmente à dose³⁸. No olho, a CQ evidencia sua toxicidade através da sua afinidade pela coroide e EPR, que são as estruturas pigmentares. Manifestações tóxicas além da retina como alterações na íris, opacidades corneanas, anormalidade da acomodação, da motilidade e do cristalino são mais constantes com uso da CQ. Isso ocorre devido à quebra na barreira hematorretiniana causada pela CQ, o que não acontece quando o grupamento hydroxi está presente pois este limita a capacidade da HCQ atravessar a barreira³⁹. O sinal prévio de toxicidade é a perda do campo visual paracentral que pode proceder outras alterações eletrofisiológicas ou fundoscópica. A variação retiniana primária ocorre na área parafoveal, através do aumento do anel de atrofia do EPR contornando a fóvea, com isso há perda da visão central. Quando mais avançado, há irregularidades no EPR e da retina periférica, relacionados a diminuição das veias retinianas e palidez do disco óptico, aparentam-se à retinose pimentar ou às distrofias tapetorretinianas

primárias³⁹.

Há indícios de que o fator mais relevante na segurança da terapêutica é a dose diária. Constatouse que: doses ≤ 250 mg/dia de CQ, dose cumulativa ≤ 100g de CQ, doses ≤ 750mg/dia de HCQ ou duração do tratamento inferior a um ano reduz a ocorrência de retinopatia¹⁹. Doses altas de CQ e HCQ regulamente de 250 a 750 mg administradas todos os dias durante 3 anos ou dose total superior a 300 g, costumam causar séria toxicidade ocular. Considerando uma pessoa de 70kg a dose segura de HCQ é de 455 mg/dia e de CQ é de 245 mg/dia³⁹.

As informações da tomografia de coerência óptica do domínio espectral (OCT) sugerem que previamente à detecção de qualquer dano estrutural do EPR⁴³, pode ser detectada a degeneração da retina externa na camada de fotorreceptores⁴⁴. O que se sabe é que o HCQ altera o pH e a atividade dos lisossomos, podendo atrapalhar a fagocitose dos segmentos externos dos fotorreceptores, a função dos lisossomos com o EPR e a autofagia, tendo impacto na estabilidade e função celular fotorreceptora²¹.

Acompanhamento do paciente em uso

Os derivados da 4-aminoquinolonas são medicamentos eficientes e que têm menos efeitos colaterais sistêmicos do que muitos dos medicamentos alternativos usados para doenças imunológicas ou inflamatórias, mas ainda sim existem riscos quanto ao seu uso. A fim de minimizar seus efeitos adversos, a triagem pode ser vista como um meio de ajudar os pacientes a continuar com a HCQ ou CQ e também como um meio de prevenir sérios danos na retina através do reconhecimento precoce de achados suspeitos.

Todos os pacientes que iniciam terapia com HCQ e/ou CQ devem fazer um exame inicial para avaliar quaisquer condições oculares complicadas, o grau de risco e estabelecer um registro da aparência do fundo e campo visual³⁷. Além disso, os usuários devem ser informados sobre o risco de retinopatia pelo médico prescritor e o cronograma proposto para triagem inicial e monitoramento contínuo para esse indivíduo de acordo com seu status ocular e sistêmico atual, que deve ser revisado se houver alterações na saúde e nos medicamentos²¹.

O exame oftalmológico de base é realizado no primeiro ano de terapia em longo prazo com HCQ ou CQ e seu objetivo é documentar quaisquer condições oculares complicadoras e estabelecer um registro da aparência e do estado funcional do fundo⁴⁵. O mais

crítico é a avaliação do fundo da mácula para descartar qualquer doença subjacente que possa fazer uso imprudente desses medicamentos devido a um dano tecidual já existente ou a interferência na interpretação dos testes de rastreamento⁴⁶. Embora os exames de campos visuais iniciais e a tomografia de coerência óptica do domínio espectral (SD-OCT) sejam sempre úteis, não é essencial obtê-los inicialmente, a menos que estejam presentes anormalidades (por exemplo, lesão macular focal, glaucoma) que possam afetar os testes de triagem⁴⁶. Dado o resultado como baixo risco inicial de retinopatia por HCQ ou CQ, as avaliações posteriores à triagem dependerão de fatores como: se o paciente não tiver um fator de risco maior, a avaliação poderá ser feita anualmente, iniciando 5 anos após o início do uso do medicamento³⁷; por outro lado, em pacientes com major fator de risco, a triagem deve-se iniciar mais cedo. A toxicidade se desenvolve num processo lento, por isso os exames anuais são de tempo suficiente para repetir testes ou realizar testes adicionais em casos suspeitos, mas não definitivos. A base da triagem devem ser feita uma vez por ano com SD-OCT que é um exame objetivo e altamente específico, o qual permite visualizar um afinamento da linha correspondente à junção das camadas externa e interna dos fotorreceptores, além de identificar as camadas externas foveais, como a nuclear externa, sendo as principais responsáveis pela hipotrofia foveal⁴¹. Outro exame importante é o campo visual automatizado que caracteriza-se por ser altamente sensível. O campo do padrão 10-2 tem alta resolução da mácula; no entanto, em pacientes asiáticos, o dano inicial se manifesta além da mácula; portanto, é preferível um exame 24-2 ou 30-246.

Um critério para detecção precoce de retinopatia deve inicialmente estabelecer fatores de risco do indivíduo para o desenvolvimento da mesma que incluem:

- HCQ>5,0 mg / kg de peso real;
- CQ> 2,3 mg / kg de peso real;
- Duração de uso> 5 anos (assumindo que não há outros fatores de risco);
- Doença renal ou taxa de filtração glomerular subnormal;
- · Uso da HCQ ou CQ concomitantes ao uso de tamoxifeno;
- Doença macular pode afetar a triagem e a suscetibilidade ao HCQ⁴⁵.

Os testes de grade de Amsler, teste de visão de cores, angiografia com fluoresceína,

eletrorretinograma de campo completo, tomografia de coerência óptica no domínio do tempo e fotografia de fundo foram retirados dos protocolos recomendados para a triagem, pois não são considerados suficientemente sensíveis ou específicos para detectar doenças precoces²¹. O objetivo do rastreamento da retinopatia não é interromper medicamentos valiosos na primeira anormalidade limítrofe, mas reconhecer sinais definitivos de toxicidade em um estágio suficientemente precoce para evitar a perda da acuidade visual. Os oftalmologistas exercem um trabalho importante não só pela triagem, mas também aconselhando colegas e pacientes sobre riscos, dosagem segura e procedimentos de triagem adequados.

Tratamento da retinopatia induzida por Cloroquina

Até o momento, nenhuma terapia medicamentosa testada apresentou-se eficaz na prevenção ou no tratamento da retinopatia induzida por HCQ, ou pela própria CQ. Até mesmo fatores como a ingestão de luteína e zeaxantina, que são largamente utilizados como protetores foveais em pacientes com maculopatia relacionada à idade, não demonstraram resultados satisfatórios nesses casos²¹. A única medida que demonstrou alguma eficiência foi a interrupção do uso da droga, no entanto, esse fato só se fez presente em situações onde a detecção da retinopatia foi precoce o suficiente para que não houvessem ainda lesões permanentes³⁷.

É imprescindível que se torne evidente a importância de um acompanhamento efetivo dos pacientes em uso dessas medicações, já que, por mais que o índice de comprometimento visual com o uso da CQ seja relativamente baixo, esses danos, quando ocorrem, podem ser irreversíveis, ao passo que quanto mais precocemente detectadas as alterações visuais, maiores serão as chances de que se tenha a preservação da capacidade visual ao suspender o tratamento⁴⁷.

Assim que sinais de retinopatia forem identificados, é importante que se tenha em mente as possibilidades de diagnósticos diferencias, tais como a distrofia de cones, a doença de Stargardt, a degeneração macular relacionada à idade, e ainda a síndrome de Spielmeyer-Vogt³⁸. A interrupção do tratamento deve ser considerada quando as demais possibilidades diagnósticas são excluídas, tendo assim a retinopatia tóxica o diagnóstico mais provável, o que faz com que devam ser tomadas

decisões acertadas sobre a continuidade ou não do tratamento²¹.

Quando o uso da droga é interrompido em uma fase ainda precoce, as chances de regressão dos escotomas são significativamente maiores. No entanto, mesmo após a interrupção do tratamento, é possível que ainda haja alguma progressão do dano à retina, principalmente quando as alterações fundoscópicas já são evidentes, o que ocorre pois a meia vida do fármaco faz com que a depuração sistêmica do mesmo seja lenta, o que leva a permanência de algum grau de toxicidade mesmo após a interrupção da administração^{12, 21, 42, 48, 49}.

Dessa forma, é importante que haja um consenso entre o médico prescritor e o próprio paciente, levando em consideração a ameaça de comprometimento visual, bem como os riscos da interrupção do tratamento⁵⁰.

Perspectivas futuras

Prescrição eletrônica e protocolos mais rigorosos e globais para a HCQ podem evitar ocorrência de toxicidade de retina. Os prescritores devem certificar que a dose esteja correta e checar se houve grandes alterações no peso ou na função renal²¹.

O monitoramento sérico da HCQ pode ser utilizado em doentes com disfunção hepática ou renal que podem ter metabolismo ou excreção variável do medicamento, e também tem ajudado a análise de adesão e falha no tratamento⁵¹.

'O monitoramento sérico da HCQ pode ser utilizado em doentes com disfunção hepática ou renal que podem ter metabolismo ou excreção variável do medicamento, e também tem ajudado a análise de adesão e falha no tratamento⁴⁷. A disponibilidade dessa tecnologia é limitada, então é possível que ela seja retirada de protocolos de triagem, embora tenha utilidade como instrumento de pesquisa em casos de suspeita de retinopatia por HCQ⁵².

Microperimetria é um teste de campo visual no qual estímulos luminosos são reproduzidos em pontos específicos da retina de um indivíduo, no qual se estabelece o limar de sensibilidade da retina⁸. Esse teste correlaciona a sensibilidade da retina com a informação funcional obtida. É preciso mais pesquisas para determinar a sensibilidade e especificidade da microperimetria na hipótese de retinopatia por HCQ e se ela é melhor que os testes automatizados padrões, para então sabermos o papel dela na triagem de HCQ²¹,³⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista a larga utilização da HCQ e seus análogos na terapêutica de patologias reumatológicas, dermatológicas e até mesmo infecciosas, faz-se importante o conhecimento acerca dos efeitos adversos promovidos pela droga, em especial os efeitos oculares. As alterações mais frequentes vistas foram do trato gastrointestinais (10%) e cutâneos (3%) que são também as alterações menos graves e mais fáceis de reverter, bastando para isso diminuir a dose ou suspender a medicação. Em contrapartida, os efeitos mais preocupantes são os oculares, como: catarata, retinopatia tóxica, ceratopatia e disfunção do músculo ciliar. Por isso, antes de iniciar uma terapêutica com HCQ e CQ é importante que seja feita a avaliação das condições oculares complicadas, determinando o grau de risco de uso da droga e ainda estabelecer um registro da aparência do fundo e campo visual. As alterações oculares podem ser detectadas precocemente por exames oftalmológicos, até mesmo quando o paciente ainda se encontra assintomático, sendo esse o momento ideal de detecção de uma possível oftalmopatia, evidenciando a importância do acompanhamento oftalmológico do paciente em uso de HCQ e seus derivados. A retinopatia não tem cura, e até o momento não possui tratamento. A detecção precoce antes de perdas do epitélio pigmentar é muito importante para que evite perda visual central.

Referências

- 1. Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Aug 5];73(4):384–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000400019&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
- 2. Filipe A, Costa S, Ana D, Cerveira C, Almeida C. HIDROXICLOROQUINA: UMA NOVA PERSPETIVA NO LES. 2012.
- 3. Danza Á, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas [Internet]. Vol. 144, Revista Medica de Chile. Sociedad Medica de Santiago; 2016 [cited 2020 Sep 6]. p. 232–40. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- 4. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Aug 5];118(2):415–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292109/
- 5. FIELD RC, GIBSON BR, HOLBROOK DJ, MCCALL BM. INHIBITION OF PRECURSOR INCORPORATION INTO NUCLEIC ACIDS OF MAMMALIAN TISSUES BY ANTIMALARIAL AMINOQUINOLINES. Br J Pharmacol. 1978;62(2):159–64.
- 6. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann Rheum Dis [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Aug 5];66(9):1168–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17389655/
- 7. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. Arthritis Care Res [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2020 Aug 5];61(6):830–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479701/
- 8. Willis R, Seif AM, McGwin G, Martinez-Martinez LA, González EB, Dang N, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: Data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. Lupus [Internet]. 2012 Jul [cited 2020 Aug 5];21(8):830–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22343096/9. Jacob J, Paques M, Krivosic V, Dupas B, Couturier A, Kulcsar C, et al. Meaning of visualizing retinal cone mosaic on adaptive optics images. Am J Ophthalmol [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Aug 5];159(1):118-123.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25284764/
- 10. Bae EJ i., Kim KR a., Tsang SH, Park SP y., Chang S. Retinal damage in chloroquine maculopathy, revealed by high resolution imaging: a case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. Korean J Ophthalmol [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2020 Aug 5];28(1):100–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505207/
- 11. Flores M, Debellemanière G, Bully A, Meillat M, Tumahai P, Delbosc B, et al. Reflectivity of the outer retina on spectral-domain optical coherence tomography as a predictor of photoreceptor cone density. Am J Ophthalmol. 2015 Sep 1;160(3):588-595.e2.
- 12. da Silva NA, da Silva FA. Maculopatia tóxica por cloroquina. Rev Bras Oftalmol. 2009;68(3):161-7.
- 13. Schmajuk G, Yazdany J, Trupin L, Yelin E. Hydroxychloroquine treatment in a community-based cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2020 Aug 5];62(3):386–92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/20391485/?tool=EBI
- 14. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, De Carvalho JF, Lima IVS, et al. Diretrizes para o tratamento da síndrome do anticorpo antifosfolipídeo. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 5];53(2):184–92. Available from: www.reumatologia.com.br
- 15. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood [Internet]. Vol. 371, The Lancet. Lancet; 2008 [cited 2020 Aug 5]. p. 2201–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18586175/
- 16. Fernandes TAP, Corrente JE, Magalhães CS. Seguimento do estado de remissão de crianças com artrite idiopática juvenil. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Aug 5];83(2):141–8. Available from:
- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000200008&Ing=en&nrm=iso&tIng=pt
- 17. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, Keiserman M, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 5];53(3):227–41. Available from: www.reumatologia.com.br
- 18. Van Loosdregt J, Spreafico R, Rossetti M, Prakken BJ, Lotz M, Albani S. Hydroxychloroquine preferentially induces apoptosis of CD45RO+ effector T cells by inhibiting autophagy: A possible mechanism for therapeutic modulation of T cells. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2013 [cited 2020 Aug 5];131(5):1443-1446.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541328/
- 19. Easterbrook M. RE_ Microperimetry and the diagnosis of antimalarial maculopathy. 2014 [cited 2020 Aug 5]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2014.03.017
- 20. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis Rheum [Internet]. 2006 Nov [cited 2020 Aug 5];54(11):3640–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075810/
- 21. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy [Internet]. Vol. 31, Eye (Basingstoke).
 Nature Publishing Group; 2017 [cited 2020 Aug 5]. p. 828–45. Available from: /pmc/articles/PMC5518824/?report=abstract
- 22. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, González LA, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, et al. Possible protective effect of hydroxychloroquine on delaying the occurrence of integument damage in lupus: LXXI, data from a multiethnic cohort. Arthritis Care Res [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Aug 5];62(3):393–400. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20391486/

23. Scholl HPN, Shah SMA. We need to be better prepared for hydroxychloroquine retinopathy [Internet]. Vol. 132, JAMA Ophthalmology. American Medical Association; 2014 [cited 2020 Aug 5]. p. 1460–1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25275367/

- 24. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Aug 5];50(4):410–9. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23133
- 25. Poklepovic A, Gewirtz DA. Outcome of early clinical trials of the combination of hydroxychloroquine with chemotherapy in cancer [Internet]. Vol. 10, Autophagy. Landes Bioscience; 2014 [cited 2020 Aug 5]. p. 1478–80. Available from: /pmc/articles/PMC4203528/?report=abstract
- 26. Cook KL, Wärri A, Soto-Pantoja DR, Clarke PAG, Cruz MI, Zwart A, et al. Hydroxychloroquine inhibits autophagy to potentiate antiestrogen responsiveness in ER+ breast cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 2014 Jun 15 [cited 2020 Aug 5];20(12):3222–32. Available from: /pmc/articles/PMC4073207/?report=abstract
- 27. Kim HA, Choi HJ, Baek HJ, Lim MJ, Park W, Lee J, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) versus NSAID with hydroxychloroquine in treatment of chemotherapy-related arthropathy: Open-label multicenter pilot study [Internet]. Vol. 39, Journal of Rheumatology. Journal of Rheumatology; 2012 [cited 2020 Aug 5]. p. 1902–3. Available from:
- https://koreauniv.pure.elsevier.com/en/publications/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaid-versus-nsaid-with-hydro 28. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. Arthritis Rheum [Internet]. 2005 May [cited 2020 Aug 5];52(5):1473–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15880829/
- 29. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 1993 [cited 2020 Aug 5];23(2):82–91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8278823/
- 30. Yebra-Bango M, Tutor-Ureta P. [Systemic lupus erythematosus therapy. Antimalarials in inflammatory diseases]. Rev Clin Esp [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Aug 5];204(11):565–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15511401
- 31. Ponchet MRNC, Vilela MAC, Suni Sinahara KK, De Freitas Dotto P. Evaluation of adverse events triggered by the use of chloroquine diphosphate, emphasis on retina toxicity, in 350 patients with lupus erythematosus. In: Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet]. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2005 [cited 2020 Aug 5]. p. S275–82. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005001000003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- 32. Srinivasa A, Tosounidou S, Gordon C. Increased incidence of gastrointestinal side effects in patients taking hydroxychloroquine: A brand-related issue? [Internet]. Vol. 44, Journal of Rheumatology. Journal of Rheumatology; 2017 [cited 2020 Aug 5]. p. 368. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28250164/
- 33. Rockwell DA. Psychiatric complications with chloroquine and quinacrine. Am J Psychiatry [Internet]. 1968 [cited 2020 Aug 5];124(9):1257–60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5637914/
- 34. Filipa Miranda A, Sousa S, Telles P, Gonçalves P, Canas da Silva J, Campos N. Rastreio da Retinotoxicidade pela Hidroxicloroquina [Internet]. Vol. 38, Revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. 2014 [cited 2020 Aug 5]. Available from: https://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia/article/view/6271
- 35. Cabral RT de S, Klumb EM, Couto MINN, Carneiro S. Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 5];82(1):12–7. Available from: http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20190002
- 36. Bergholz R, Schroeter J, Rüther K. Evaluation of risk factors for retinal damage due to chloroquine and hydroxychloroquine. Br J Ophthalmol [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 Aug 5];94(12):1637–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20940312/
- 37. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2020 Aug 5];123(6):1386–94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992838/
- 38. Gouveia EB, Morales MS de Á, Gouveia GB, Lourenzi VPM. Ocular toxicity due to 4-aminoquinoline derivatives [Internet]. Vol. 70, Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. Conselho Brasileiro De Oftalmologia; 2007 [cited 2020 Aug 5]. p. 1046–51. Available from: https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/4027
- 39. Goldhardt R, Corrêa ZM da S, Eichenberg MC, Marcon ÍM, Vaccaro Filho A. Avaliação da toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. Arq Bras Oftalmol [Internet]. 2002 Dec [cited 2020 Aug 5];65(6):645–9. Available from: http://www.scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492002000600009&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
- 40. Lee DH, Melles RB, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Lee CK, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. Ophthalmology [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Aug 5];122(6):1252–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25712474/
- 41. Chan T, Zhu L, Madigan MC, Wang K, Shen W, Gillies MC, et al. Human organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) mediates cellular uptake of all-trans-retinol in human retinal pigmented epithelial cells. Br J Pharmacol [Internet]. 2015 Jan 5 [cited 2020 Aug 5];172(9):2343–53. Available from: /pmc/articles/PMC4403098/?report=abstract 42. Xu C, Zhu L, Chan T, Lu X, Shen W, Madigan MC, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Are Novel Inhibitors of Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1A2. J Pharm Sci [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Aug 5];105(2):884–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26429523/

- 43. Gaynes BI, Torczynski E, Varro Z, Grostern R, Perlman J. Retinal toxicity of chloroquine hydrochloride administered by intraperitoneal injection. J Appl Toxicol. 2008;28(7):895–890.
- 44. De Sisternes L, Hu J, Rubin DL, Marmor MF. Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: Inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. Investig Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Aug 5];56(5):3415–26. Available from: www.iovs.org
- 45. Schwartzman S, Samson CM. Are the Current Recommendations for Chloroquine and Hydroxychloroquine Screening Appropriate? Vol. 45, Rheumatic Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 359–67.
- 46. Filho ARG, e Souza R de M, dos Santos FM, Cardoso R de CM, de Mello PC, Alves A de A. Retinal toxicity due to hydroxychloroquine: Frequency in an Ophthalmology ambulatory. Rev Bras Oftalmol [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Aug 5];77(5):261–3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802018000500261&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 47. Marmor MF, Hu J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2014;132(9):1105–12.
- 48. Okun E, Gouras P, Bernstein H, Von Sallmann L. Chloroquine Retinopathy: A Report of Eight Cases with ERG and Dark-Adaptation Findings. Arch Ophthalmol [Internet]. 1963 [cited 2020 Aug 5];69(1):59–71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13939887/
- 49. Neetu Kumra Taneja, Jaya Sivaswami Tya. Resazurin reduction assays for screening of anti-tubercular compounds against dormant and actively growing Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium smegmatis. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2020 Aug 5];43(1):1–4. Available from: https://academic.oup.com/jac/article/66/4/730/723098
- 50. Daniels AB, Joon Ahn S, Lee BR. Hydroxychloroquine Retinopathy: Drug Cessation versus Drug Continuation. 2019.
- 51. Mok CC, Penn HJ, Chan KL, Tse SM, Langman LJ, Jannetto PJ. Hydroxychloroquine Serum Concentrations and FlarOes of Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Cohort Analysis. Arthritis Care Res [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Aug 5];68(9):1295–302. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749299/
- 52. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. Trans Am Ophthalmol Soc [Internet]. 2009 [cited 2020 Aug 5];107:28–33. Available from: http://rsb.info.nih.gov/ij/