MARIA RAQUEL NOGUEIRA CAVALCANTE PONCHET

Avaliação dos efeitos adversos, com ênfase na retinotoxicidade,
desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina
em 350 doentes com lupus eritematoso

Dissertação apresentada ao Departamento de
Dermatologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida
Constantino Vilela

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

DEDICATÓRIA

Ao meu querido esposo **Inácio**, sem o qual não teria conseguido realizar este trabalho. Muito obrigada por toda dedicação, carinho, amor e paciência.

Aos meus pais **Nairo e Conceição**, pelo amor e apoio em todos os momentos da minha vida, e aos meus irmãos **Nairo Júnior, Marina e Fábio**, pela amizade e companheirismo.

À **Mãe Titica e Sandra**, pelo carinho e cuidado que sempre me dedicaram.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

À minha orientadora **Profa. Dra. Maria Aparecida Constantino Vilela**, pelo incentivo, ensinamentos, constante disposição para me auxiliar e, principalmente, pelo exemplo de como tratar com dignidade e respeito os doentes.

Aos queridos **doentes de lupus eritematoso** pela colaboração, amizade e confiança em meus atos.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Evandro A. Rivitti** e **Prof. Dr. Luís Carlos Cucé** pela oportunidade de ingressar na pós-graduação.

À **Prof. Dra. Neusa Yuriko Sakai Valente**, exemplo de dedicação, pela grande contribuição na minha formação profissional e por ter me ensinado a gostar e entender a importância da dermatopatologia.

Ao **Prof. Dr. Vitor Manoel Silva dos Reis**, pelo carinho com que me recebeu no seu ambulatório de colagenoses e pela alegria em transmitir o seu conhecimento.

À **Prof. Dra. Valéria Aoki** e **Prof. Dra. Celina Maruta**, pelas importantes sugestões na elaboração deste trabalho.

À **Dra. Karen Krist Suni Sinahara** e **Dra. Patrícia de Freitas Dotto**, oftalmologistas que contribuíram na avaliação dos doentes.

Ao **Dr. Paulo Ricardo Criado**, entusiasta da dermatologia clínica, por ter me despertado o interesse no estudo das colagenoses.

Ao **Prof. Dr. José Alexandre de Souza Sittart**, chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, pelo ensino durante a minha residência.

A todos os membros da **Clínica Dermatológica do HSPE-SP**, em especial, à **Prof. Dra Marli de Jesus Ferreira Calux**, **Prof. Dr. Mario César Pires**, **Dra. Edviges Maria Cezareto Passaro**, **Dr. Roberto Adilson de Mattos** e **Dr. Alcyr Ribeiro Costa** pela participação ativa durante a minha formação como dermatologista.

À **Sra. Eli Maria de Freitas Ferreira**, pelo carinho e constante disponibilidade para me ajudar durante todo o período da pós graduação.

Ao **Sr. Roberto Rinaldi** e demais **funcionários da Divisão de Dermatologia do FMUSP**, pela atenção e receptividade.

À **Rute Tomida** que, com muita dedicação, realizou a formatação deste trabalho.

À **Sandra Mallaggutti**, pela colaboração na análise estatística deste trabalho.

À **Sonia Toledo Carvalho**, pela cuidado na elaboração da ficha catalográfica.

Aos **médicos residentes da Divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, pelo convívio no ambulatório de colagenoses e pela colaboração na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	página
LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
LISTA DE SÍMBOLOS	xv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE FIGURAS	xviii
LISTA DE GRÁFICOS	xix
RESUMO	xx
SUMMARY	xxii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1. Histórico.	8
3.2. Farmacologia e farmacocinética	10
3.2.1. Cloroquina	11
3.2.2. Hidroxicloroquina	12
3.3. Mecanismo de ação	12
3.4. Indicações	16
3.5. Antimaláricos e uso pediátrico	17
3.6. Antimaláricos e gravidez	18
3.7. Antimaláricos e aleitamento	20
3.8. Antimaláricos e tabagismo	20
3.9. Reações adversas	22
3.9.1. Reações adversas gastrointestinais	23
3.9.2. Reações adversas neurológicas	24
3.9.3. Reações adversas neuromusculares.....	25
3.9.4. Reações adversas hematológicas	27
3.9.5. Reações adversas cardiológicas	28
3.9.5.a.Envenenamento por antimaláricos.....	29
3.9.6. Reações adversas dermatológicas	30
3.9.7. Reações adversas oftamológicas	32
3.9.7.a.Mecanismo da toxicidade ocular	36
3.9.7.b.Retinopatia, dose diária e acumulada	37
3.9.7.c.Diagnóstico da retinopatia	39
3.9.7.d.Avaliação oftalmológica	40
4. MÉTODOS	44
4.1.Seleção dos doentes e estudo retrospectivo.....	45
4.1.2. Critérios de inclusão e exclusão	45
4.2. Avaliação dos doentes	46
4.3. Análise estatística	48

5. RESULTADOS	50
5.1. Número de doentes, sexo e idade	51
5.2. Diagnóstico clínico	52
5.3. Tratamento	52
5.4. Controle oftalmológico.....	54
5.5. Reações adversas	55
5.6. Exposição no período gestacional	67
5.7. Análise estatística	68
6. DISCUSSÃO	73
7. CONCLUSÕES	90
8. ANEXOS	93
9. REFERÊNCIAS	100

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AO	ambos os olhos
ACR	American College of Rheumatology
CQ	cloroquina
Diag.	diagnóstico
EOG	eletrooculograma
EPR	epitélio pigmentar retiniano
ERG	eletrorretinograma
<i>et al.</i>	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
HCQ	hidroxicloroquina
IL	interleucina
LECC	lupus eritematoso cutâneo crônico
LESA	lupus eritematoso cutâneo subagudo
LES	lupus eritematoso sistêmico
OD	olho direito
OE	olho esquerdo
QC	quinacrina
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	fator de necrose tumoral

LISTA DE SÍMBOLOS

kg quilograma

mg miligrama

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Critérios de baixo e alto riscos para desenvolvimento de retinopatia antimalárica, segundo Marmor <i>et al.</i> 2002	43
Tabela 2 Avaliação oftalmológica para doentes sem fatores de risco para retinopatia pelo uso de antimaláricos, segundo Academia Americana de Oftalmologia.....	43
Tabela 3 Reações adversas associadas ao uso de 250 mg/d de difosfato de cloroquina nos 350 doentes estudados.....	55
Tabela 4 Efeitos adversos responsáveis pela suspensão do tratamento com difosfato de cloroquina nos 350 doentes estudados	56
Tabela 5 Alterações oftalmológicas associadas ao uso de difosfato de cloroquina em 61 doentes	58
Tabela 6 Descrição dos nove casos confirmados de retinopatia antimalárica.....	63
Tabela 7 Descrição dos 33 casos não confirmados de retinopatia antimalárica.....	65
Tabela 8 Relação entre a ocorrência de efeitos adversos e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina	68
Tabela 9 Relação entre a ocorrência de alterações retinianas e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina	69
Tabela 10 Relação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina	69
Tabela 11 Relação entre a ocorrência de efeitos adversos e a idade dos doentes	70
Tabela 12 Relação entre a ocorrência de alterações retinianas e a idade dos doentes	70
Tabela 13 Relação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a idade dos doentes	71

Tabela 14	Relação entre a ocorrência de efeitos adversos e o diagnóstico clínico dos doentes	71
Tabela 15	Relação entre a ocorrência de alterações retinianas e o diagnóstico clínico dos doentes	72
Tabela 16	Relação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e o diagnóstico clínico dos doentes	72
Tabela 17	Efeitos adversos associados ao uso de 250 mg/d de cloroquina – comparação com a literatura	75
Tabela 18	Comparação do nosso caso de miastenia associado ao difosfato de cloroquina com os casos encontrados na literatura	80
Tabela 19	Comparação dos nossos achados de retinopatia antimalárica com os encontrados na literatura.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Pigmentação cutânea associada ao uso do difosfato de cloroquina	57
Figura 2	Alterações retinianas observadas em 42 dos 350 doentes em tratamento com difosfato de cloroquina ...	59
Figura 3	Aumento da pigmentação da mácula no olho esquerdo de doente em tratamento com difosfato de cloroquina	60
Figura 4	Aumento da pigmentação da mácula no olho direito de doente em tratamento com difosfato de cloroquina	60
Figura 5	Evolução dos 42 doentes com alterações retinianas sugestivas de retinopatia antimalárica.....	62

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 Distribuição dos 350 doentes em uso de difosfato de cloroquina de acordo com o sexo	51
Gráfico 2 Diagnóstico clínico dos 350 doentes de lupus eritematoso estudados	52
Gráfico 3 Distribuição dos 350 doentes conforme dose diária, por quilo /dia de difosfato de cloroquina	53

RESUMO

Ponchet MRNC. *Avaliação dos efeitos adversos, com ênfase na retinotoxicidade, desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina em 350 doentes com lupus eritematoso*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 121 p.

Os antimaláricos, cloroquina e hidroxicloroquina, têm sido usados há décadas com bons resultados terapêuticos para o tratamento do lupus eritematoso e são considerados medicações seguras, muito embora, haja preocupação em relação à retinotoxicidade, notadamente com a cloroquina. O objetivo deste trabalho foi avaliar a ocorrência dos efeitos adversos desencadeados pelo tratamento com 250mg/d de difosfato de cloroquina em doentes com lupus eritematoso, dando ênfase à retinotoxicidade. Foram estudados 350 doentes e reavaliados seus respectivos prontuários, que datavam de 1980 a 2003. Os doentes foram acompanhados no ambulatório de colagenoses da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A ocorrência dos efeitos adversos foi de 35,7%, sendo que 17,4% decorreram de alterações oculares. Em 12% dos doentes ocorreu pigmentação retiniana sugestiva de retinopatia antimalárica, em 3,1% depósitos corneanos e, em 2,3%, sintomas visuais agudos. Em 10% dos doentes houve alterações gastrointestinais: epigastralgia (6%), náuseas e vômitos (3,7%) e diarreia (0,3%). Alterações dermatológicas ocorreram em 3,4% dos doentes: *rash* cutâneo no início do tratamento (2%), exacerbação de quadro de psoríase pré-existente (0,3%) e pigmentação cutânea (1,1%). Ocorreram ainda cefaléia (2,9%), alterações neuromusculares (1,7%) com quadro gripal símile no início do tratamento (1,1%), neuropatia sensitiva (0,3%) e miopatia compatível com miastenia (0,3%) e, sintomas neuropsiquiátricos (0,3%). A droga foi suspensa devido aos efeitos adversos em 22,9% dos doentes, principalmente, em decorrência de alterações oculares, gastrointestinais e dermatológicas. A reavaliação oftalmológica de 12% dos doentes com pigmentação retiniana, confirmou a retinopatia antimalárica em apenas 2,6%, o que demonstrou uma tendência à valorização de alterações retinianas inespecíficas, discretas e unilaterais, com indicação desnecessária da suspensão da droga em 9,4% dos doentes. Não ocorreram casos de retinopatia antimalárica avançada com lesão do tipo *bull-eye*. Não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de efeitos adversos e alterações retinianas com dose diária de difosfato de cloroquina por quilo de peso e com o tipo clínico do lupus eritematoso. As alterações retinianas foram estatisticamente significativas nos doentes acima de cinquenta anos quando comparado ao grupo abaixo dos cinquenta anos, possivelmente pela dificuldade em diferenciar as alterações iniciais da retinopatia antimalárica daquelas decorrentes da degeneração macular senil. O controle oftalmológico foi realizado em intervalo médio de 10,5 meses, demonstrando que o controle anual foi eficaz para o acompanhamento dos doentes. Nove doentes foram expostas durante o primeiro trimestre gestacional, não ocorrendo casos de mal formação fetal.

Descritores: 1.LUPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO/terapia 2.LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO/terapia 3.CLOROQUINA/uso terapêutico 4.CLOROQUINA/efeitos adversos 5.DEGENERAÇÃO MACULAR/induzido quimicamente 6.DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SUMMARY

Ponchet MRNC. *Evaluation of adverse effects, emphasis on retina toxicity, triggered by the use of chloroquine diphosphate in 350 patients with lupus erythematosus* [dissertation]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 121 p.

Antimalarial agents, chloroquine and hydroxichloroquine, have been used for decades leading to good therapeutic outcomes at treatment approach for lupus erythematosus and are considered safe medication; however, the main concern is retina toxicity, especially with chloroquine. The purpose of the present study was to conduct analysis of the occurrence of adverse effects, triggered by use of 250 mg/d of chloroquine diphosphate at treatment for lupus erythematosus, especially retina toxicity. We analyzed 350 patients and reviewed their medical charts, from 1980 to 2003. The patients were followed up by the outpatient unit of collagenosis, Division of Dermatology, Hospital das Clinicas, Medical School, University of São Paulo. The occurrence of adverse effects was 35.7%, and eye affections were detected in 17.4% of patients. Impairment of retina pigmentation suggestive of antimalarial retinopathy occurred in 12%, cornea deposits in 3,1%, and acute visual symptoms in 2.3%. Gastrointestinal affections were detected in 10% of patients: epigastralgia (6%), nausea and vomiting (3.7%) and diarrhea (0.3%). Dermatological affections occurred in 3.4% of patients: skin rash in the beginning of treatment (2%), exacerbation of preexisting psoriasis (0.3%) and skin pigmentation (1.1%). We also detected headache (2.9%), neuromuscular disorders (1.7%) with flu-like episode at the beginning of treatment (1,1%), sensitive neuropathy (0,3%) and myopathy compatible with myasthenia (0.3%) and neuropsychiatric symptoms (0.3%). Discontinuation of drugs owing to side effects occurred in 22.9% of the patients, being that the main affections were eye, gastrointestinal and dermatological occurrences. Ophthalmologic reevaluation of retina pigmentation affections occurred in 12% of the patients, but we confirmed antimalarial retinopathy only in 2.6%, detecting a tendency to value nonspecific, discreet and unilateral affections, which generated unnecessary recommendations for discontinuation of drug in 9.4% of the patients. There were no cases of advanced retinopathy with bull-eye type lesion. There was no statistically significant association between occurrence of adverse effects and retina affections with daily dose per kg of chloroquine diphosphate and the different types of lupus erythematosus. In patients over the age of 50, there was statistically significant increase in number of retina affections when compared to the group aged below 50 years, possibly owing to difficulty to differentiate between initial affections in antimalarial retinopathy from those resultant from senile macular degeneration. Ophthalmologic control was conducted on average after 10.5 months, showing that annual follow-up was effective to keep track of patients. Nine of the patients were exposed during the first gestational trimester and there were no cases of fetal malformations.

Keywords: 1. CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS/therapy 2. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS/therapy 3. CHLOROQUINE/ therapeutical use 4. CHLOROQUINE/ side - effects 5. MACULAR DEGENERATION/ quimical induced 6. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

1. INTRODUÇÃO

As drogas antimaláricas, cloroquina e hidroxicloroquina, têm sido usadas há décadas no tratamento do lupus eritematoso com bons resultados terapêuticos (Dubois, Martel, 1956; Rothfield *et al.*, 1962; Meinão *et al.*, 1996), muito embora haja uma preocupação com a potencial toxicidade ocular dessas medicações, particularmente da cloroquina (Dubois, 1978; Wallace, 1994). A hidroxicloroquina possui menor associação com a retinopatia e é o antimalárico de escolha para o tratamento das doenças reumatológicas (Easterbrook, 1999a), apesar de não ser utilizada nos hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, nos quais se usa o difosfato de cloroquina.

Estudos recentes demonstram que houve diminuição da frequência da retinopatia secundária ao uso dos antimaláricos e que a elevada incidência da toxicidade ocular, observada no passado, não mais ocorre (Maksymowych, Russel, 1987). Esse fato é consequência do emprego atual de doses de antimaláricos inferiores às anteriormente utilizadas e também do estabelecimento de critérios diagnósticos mais acurados de retinopatia.

Atualmente, na tentativa de prevenir a retinotoxicidade dos antimaláricos, recomendam-se doses de até 3 a 4 mg/kg/dia de difosfato de cloroquina e de até 6,5 mg/kg/dia de hidroxicloroquina, com controle oftalmológico anual; porém, ainda não há consenso quanto aos critérios

diagnósticos para a retinopatia (Mackenzie, 1983; Bernstein, 1992; Easterbrook, 1999b). Considera-se que, além da dose diária, outros fatores têm influência sobre a retinopatia, como a idade dos doentes e a presença de nefropatia ou hepatopatia que comprometam a metabolização das drogas (Marmor *et al.*, 2002).

Os antimaláricos estão associados, além da retinotoxicidade, a outros efeitos adversos, como alterações dermatológicas, do trato gastrointestinal, neuromusculares, psiquiátricas, cardiológicas e hematológicas (Dubois, 1978). Há um relato isolado de malformação fetal associada ao uso da cloroquina durante a gestação (Hart, Naunton, 1964); porém, posteriormente, vários autores demonstraram a segurança de seu uso durante a gravidez (Klinger, Morad, 2001; Taylor, White, 2004; Borba *et al.*, 2004).

Na literatura a maioria dos trabalhos recentes, envolvendo um grupo maior de doentes em tratamento com difosfato de cloroquina, restringe-se ao estudo apenas da retinopatia ou a relatos isolados de determinado efeito adverso (Mackenzie, 1983; Levy *et al.*, 1997; Puavilai *et al.*, 1999; Easterbrook, 1999a). Poucos estudos descrevem todos os efeitos adversos decorrentes do tratamento com a dose atualmente preconizada de 250 mg/d de difosfato de cloroquina para doenças reumatológicas e dermatológicas (Popert *et al.*, 1961; Aviña-Zubieta, 1998).

A partir da avaliação dos trabalhos publicados e da observação de que muitos doentes do ambulatório de colagenoses da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) apresentavam indicação para

suspensão do tratamento com difosfato de cloroquina após o desenvolvimento de alterações oculares, resolveu-se estudar um grupo de doentes de lupus eritematoso em tratamento com difosfato de cloroquina, procurando-se observar os efeitos adversos, com particular atenção para a retinotoxicidade.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar o tratamento com difosfato de cloroquina em doentes de lupus eritematoso, verificando:

1. a ocorrência dos efeitos adversos, com ênfase na retinotoxicidade;
2. a relação entre a ocorrência dos efeitos adversos e a dose diária prescrita, a idade e o diagnóstico clínico do doente;
3. a periodicidade do controle oftalmológico e sua importância no seguimento dos doentes.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. HISTÓRICO

Os antimaláricos atualmente empregados em Dermatologia são a cloroquina, hidroxicloroquina e quinacrina, desenvolvidos como alternativa para a quinina na profilaxia e tratamento da malária (Wallace, 1994).

A quinina é um antimalárico natural extraído da casca de uma árvore chamada cinchona, da família *Rubiaceae*. A cinchona cresce nos declives dos Andes, principalmente no Peru (Leden, 1981).

Quando e como o valor medicinal da casca da cinchona foi descoberto permanece incerto. Leden, em 1981, reviu a literatura referente a 350 anos do uso de antimaláricos e descreveu que, em 1630, Anna del Cinchon, esposa de um nobre do Peru, foi curada da malária com a casca dessa árvore, surgindo a denominação cinchona para a planta que os índios locais chamavam então de “árvore da febre”. Os jesuítas, acreditando no seu poder medicinal, distribuíram o pó da cinchona pela Europa.

Os ingleses cultivaram a árvore na Índia, principalmente em Java, e, em 1930, 90% da demanda mundial de casca de cinchona era suprida pelas plantações de Java (Wallace, 1996). Quando, durante a Segunda Guerra Mundial, os japoneses invadiram Java, o mundo perdeu as fontes naturais

de quinina e houve, então, necessidade de sintetizar laboratorialmente antimaláricos a partir da quinina.

Em 1934, a quinacrina foi sintetizada e na década de 1940, a atabrina, a cloroquina e a hidroxicloroquina (Leden, 1981).

A primeira publicação a respeito do emprego de antimalárico no tratamento de doentes com lupus eritematoso discóide remonta a Payne, em 1894, que usou sulfato de quinina em doentes supostamente com lupus eritematoso, na tentativa de resolução do eritema facial.

A atabrina, empregada na Segunda Guerra Mundial como terapia oficial profilática para a malária (Office of Surgeon General, 1943), permitiu a observação, por médicos ingleses, da sua ação benéfica no lupus eritematoso e artrite reumatóide. Em 1951, Page verificou resposta terapêutica entre boa a excelente no uso da atabrina para o tratamento de 18 doentes com lupus eritematoso.

Posteriormente, demonstrou-se que a cloroquina e a hidroxicloroquina também eram efetivas no tratamento de doentes de lupus eritematoso discóide, com a vantagem de apresentarem menor índice de efeitos adversos. Goldman *et al.* (1953) observaram a melhora de 21 doentes em uso de cloroquina e Cornbleet (1956a) mostrou a efetividade da hidroxicloroquina.

Dubois e Martel, em 1956, e Rothfield *et al.*, em 1963, confirmaram a ação terapêutica dos antimaláricos no tratamento das manifestações cutâneas do lupus eritematoso sistêmico (LES). Outros autores verificaram recorrência das lesões cutâneas do lupus eritematoso após a

descontinuação do tratamento antimalárico e demonstraram seu efeito poupador de corticóide, permitindo um controle clínico satisfatório com menor dose de corticosteróide (Christiansen, Nielsen, 1956 e 1957; Ziff *et al.*, 1958; Rudnicki *et al.*, 1975). Posteriormente em 1991, o Grupo Canadense de Estudo da Hidroxicloroquina - em estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado - mostrou, em doentes com LES com atividade discreta, o controle dos sintomas com a hidroxicloroquina que, além do mais, prevenia as exacerbações e permitia a redução da dose de prednisona associada (The Canadian Hydroxychloroquine Study Group, 1991). Em 1996, Meinão *et al.* obtiveram resultados semelhantes com 250 mg/d de difosfato de cloroquina.

3.2. FARMACOLOGIA E FARMACOCINÉTICA

A farmacologia e a farmacocinética dos compostos antimaláricos são similares. Eles são solúveis em água e rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, alcançando picos de concentração plasmática em algumas horas (Furst, 1996). Tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina apresentam ampla distribuição, meia vida prolongada, em torno de quarenta a cinquenta dias, e concentrações teciduais muito superiores às concentrações plasmáticas (Shaffer *et al.*, 1958), com a capacidade de se ligarem à melanina *in vitro*, o que pode ser a base para a ocorrência dos efeitos adversos oculares (Zvaifler *et al.*, 1962).

3.2.1. Cloroquina

A cloroquina atinge o pico de concentração plasmática no período de quatro a oito horas após a ingestão, o equilíbrio nos níveis plasmáticos ocorre no prazo de quatro a seis semanas e cerca de 50 a 65% da droga circulante une-se a proteínas plasmáticas, como a alfa 1 glicoproteína ácida e albumina (Augustijns, Verbeke, 1993). Sua excreção é predominantemente renal e cerca de 50% é excretada inalterada na urina; de 15% a 30% de cloroquina são dealquilados no fígado por enzimas P450 e convertidos nos metabólitos desetilcloroquina e bisdesetilcloroquina (White, 1985).

Jailer *et al.* (1949) admitiram que alterações no pH são importantes fatores na mobilização da cloroquina tissular para a corrente sanguínea e para a urina, e que a acidificação da urina aumenta de 20% a 80% a excreção urinária e, inversamente, a alcalinização reduz de 7% a 20% a excreção urinária.

As maiores concentrações da cloroquina são encontradas no fígado, baço, rins, pulmão, elementos sanguíneos e, principalmente, nas células contendo melanina, como as da retina e da pele (White, 1985; Furst, 1996).

A cloroquina atravessa a barreira placentária e a glândula mamária, sendo encontrados, no leite materno, níveis inferiores a 1% da dose diária administrada por via oral (Edstein *et al.*, 1986).

Em alguns doentes, foi detectada a presença de cloroquina no plasma e na urina até cinco anos após a suspensão da droga (Rubin *et al.*, 1963).

3.2.2. Hidroxicloroquina

Após a absorção da hidroxicloroquina pelo trato gastrointestinal, 50% da droga permanecem ligados a proteínas plasmáticas. A excreção da hidroxicloroquina ocorre em duas fases : uma rápida, com meia vida de três dias e uma lenta, com meia vida de quarenta a cinquenta dias. Cerca de 45% da droga é excretado pelos rins; 3%, pela pele e 20%, pelo intestino (Furst, 1996). A excreção renal da hidroxicloroquina pode ser aumentada pela acidificação da urina, como acontece com a cloroquina (Koranda, 1981). Maiores concentrações da droga são encontradas na adrenal, hipófise, fígado, baço, leucócitos e tecidos pigmentados, como pele e retina (Furst, 1996).

3.3. MECANISMO DE AÇÃO

O preciso mecanismo de ação dos antimaláricos nas doenças reumatológicas e dermatológicas ainda não está completamente definido. A ação terapêutica é observada no prazo de quatro a oito semanas após a ingestão da droga, em contraposição aos corticosteróides, salicilatos e antiinflamatórios não hormonais cujos efeitos são mais precoces. A resposta terapêutica, na maioria dos doentes, está associada à redução dos parâmetros da fase aguda da inflamação, como velocidade de

hemossedimentação e proteína C reativa, com aparente preservação da resposta imune a agentes exógenos, pois doentes tratados com antimaláricos não desenvolvem infecções oportunistas (Wallace, 1994).

Os antimaláricos bloqueiam o processamento antigênico, modificando o pH intracelular através do seu acúmulo nos lisossomos; alteram a função das células apresentadoras de antígenos, como os macrófagos, inibindo o estímulo das células CD4+ e a produção de interleucinas (Fox, Kang, 1993). Os antimaláricos também afetam a apresentação antigênica na pele pelos queratinócitos e células de Langerhans (Barker *et al.*, 1991) e estabilizam a membrana lisossomal (Wozniacka *et al.*, 2002).

Sem a interação entre as células apresentadoras de antígenos e as células CD4+, há uma redução na liberação de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa), o que contribui para o efeito antiinflamatório da cloroquina e hidroxicloroquina (Van den Borne *et al.*, 1997).

Hurst *et al.* (1987) mostraram que a cloroquina também interfere nas reações antígeno-anticorpo dependentes do complemento e inibe a produção de superóxidos por leucócitos ativados.

Os antimaláricos também inibem a fosfolipase A2 e ciclooxigenase (Filippov *et al.*, 1989) reduzindo a síntese de prostaglandinas, leucotrienos, bradicininas e de enzimas hidrolíticas, além de influenciarem na quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e eosinófilos (Gauderer, Gleich, 1978).

Existem muitos estudos e especulação a respeito do efeito fotoprotetor dos antimaláricos. Cahn *et al.* (1956) mostraram que, embora

absorva radiações do espectro ultravioleta B (UVB), a cloroquina não altera a dose eritematosa mínima na pele normal ou fotossensível. Shaffer *et al.* (1958) admitiram que a cloroquina não tem ação fotoprotetora e não interfere na absorção da radiação UV pela epiderme; sugeriram que o efeito terapêutico no lupus eritematoso e na erupção polimorfa à luz decorreria da ação imunológica.

Em 1995, Sjölin-Forsberg *et al.* verificaram que a pele de doentes em tratamento com cloroquina mostrava diminuição da inflamação induzida pela radiação UVB e exibia um acúmulo da droga nos queratinócitos na pele sã e eritematosa. Admitiram que a droga acumulada na epiderme exerceria uma ação fotoprotetora inespecífica e inibiria a função imunológica dos queratinócitos.

Wozniacka *et al.*, em 2002, também afirmaram que o efeito fotoprotetor da cloroquina decorria do bloqueio da inflamação induzida pela UVB.

Tanenbaum e Tuffanelli (1980) mostraram que os antimaláricos, frente à radiação UV, estabilizam o DNA e inibem a formação dos dímeros de timina decorrentes da lesão do DNA pela radiação. A cloroquina e a hidroxicloroquina inibem a transcrição e translação do RNA, interferindo na síntese das proteínas que atuam na proliferação celular (Cohen, Yielding, 1963).

Os antimaláricos depositam-se nas plaquetas, bloqueiam a agregação e a adesão plaquetária e reduzem o tamanho do trombo sem prolongar o tempo de sangramento (Bertrand *et al.*, 1990). Loudou, em 1988, descreveu

a ação profilática da hidroxiclороquina no tromboembolismo pós-operatório em doentes ortopédicos.

A cloroquina e hidroxiclороquina têm ação hipolipidêmica. Lorber *et al.*, em 1985, observaram redução nos níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em 54 doentes com artrite reumatóide em tratamento com hidroxiclороquina. No ano seguinte, Benyen (1986) questionou a ação da cloroquina na hipercolesterolemia e demonstrou, em animais de laboratório, uma redução de 10 a 20% nos níveis séricos de colesterol na vigência da ingestão da referida droga. Wallace *et al.*, em 1990, estudando 155 doentes com artrite reumatóide ou LES, verificaram que os doentes em uso de hidroxiclороquina apresentavam níveis séricos mais baixos de colesterol total, LDL e triglicérides. Petri, em 1996, no Estudo de Baltimore, concluiu que a hidroxiclороquina contrabalança os efeitos adversos de 10mg de prednisona nos níveis séricos de colesterol, reduzindo o colesterol sérico em cerca de 8,9%. Powrie *et al.* (1993) e Borba e Bonfá (2001) demonstraram reduções semelhantes nos níveis de colesterol total e triglicérides em doentes usando difosfato de cloroquina.

Já se descreveu a ação hipoglicemiante dos antimaláricos. Admite-se que a cloroquina reduz a degradação da insulina, aumentando a ligação da insulina ao seu receptor e prolongando a meia vida do complexo ativado insulina-receptor (Bevan *et al.*, 1997).

Em 2001, Jarzyna *et al.* demonstraram em coelhos que a cloroquina inibe a neoglicogênese nos hepatócitos e túbulos renais, o que também contribuiria para o efeito hipoglicemiante. Apesar da cloroquina aumentar o

controle periférico da glicose em doentes com diabetes melito não insulino-dependente (Powrie *et al.*, 1991), a droga praticamente não interfere nos níveis séricos da glicose em voluntários saudáveis (Smith *et al.*, 1987).

3.4. INDICAÇÕES

Os antimaláricos estão indicados principalmente no tratamento da malária, artrite reumatóide e lupus eritematoso. Outras dermatoses são beneficiadas pela cloroquina e hidroxicloroquina e as doenças em que a relação custo-benefício é mais favorável são a erupção polimorfa à luz e porfiria cutânea tarda. São utilizados com resultados variáveis na dermatomiosite, sarcoidose, urticária solar, esclerodermia localizada, infiltração linfocitária de Jessner, granuloma anular disseminado, linfocitoma cútis, urticária vasculite, dermatite atópica, paniculite idiopática, acrodermatite crônica atrofante e líquen escleroso e atrófico (Isaacson *et al.*, 1982).

Wallace, em 1994, sugeriu que os antimaláricos estariam indicados no tratamento de doentes com lupus eritematoso com lesões cutâneas discóides, ulcerações mucocutâneas, alopecia, artralgia, artrite inflamatória, pleurite e pericardite leves, fadiga, anemia e leucopenia leves, nas doses de 250 mg/d de cloroquina ou 400mg/d de hidroxicloroquina, durante 24 meses, com redução gradual até suspensão total da medicação, obtendo-se, geralmente, longos períodos de remissão.

As lesões cutâneas discóides do lúpus eritematoso cutâneo ou sistêmico geralmente respondem ao tratamento com antimaláricos; porém, lesões disseminadas, hipertróficas ou verrucosas, palmo-plantares e aquelas de longa evolução são menos responsivas (Callen, 2001).

Rothfield, em 1988, admitiu que os antimaláricos diminuem o risco evolutivo do LES para doença mais agressiva nos casos de comprometimento sistêmico discreto, o que foi confirmado por Cruz, em 2001. Este autor indica terapia antimalárica prolongada para os casos de lúpus eritematoso com comprometimento sistêmico discreto ou moderado. Em 1978, Dubois já afirmava que os antimaláricos não beneficiam doentes de LES com grave comprometimento hematológico, renal ou de sistema nervoso central.

3.5. ANTIMALÁRICOS E USO PEDIÁTRICO

Os antimaláricos podem ser indicados para o tratamento de doenças reumatológicas em crianças. O difosfato de cloroquina e a hidroxicloroquina são utilizados, respectivamente, nas doses de até 3, 5 mg/kg/d e até 6 mg/kg/d (Fox *et al.*, 1982 ; Ziering *et al.*, 1993).

A família deve ser orientada, em relação à cloroquina e à hidroxicloroquina, para o perigo de overdose acidental que pode ser fatal. Crianças com idade entre um e três anos são particularmente sensíveis, com toxicidade grave com a ingestão de 1g de cloroquina (Reddy, Sina, 2002).

3.6. ANTIMALÁRICOS E GRAVIDEZ

Os uso dos antimaláricos durante a gestação é controverso, porém, atualmente, a maioria dos autores orienta a manutenção do medicamento durante o período gestacional (Taylor, White, 2004), ressaltando que a excreção lenta da droga propicia a exposição fetal mesmo com a suspensão antes do início da gravidez (Rubin *et al.*, 1963).

Os antimaláricos atravessam a placenta e o emprego da cloroquina, em doses elevadas foi associado no passado a casos ocasionais de cegueira congênita, surdez e malformação fetal. O relato clássico das alterações teratogênicas desencadeadas pela cloroquina remonta a Hart e Naunton, em 1964, os quais descreveram o caso de uma doente com lúpus eritematoso discóide tratada, em quatro de suas sete gestações, com 500mg/d de cloroquina. Uma gestação evoluiu, aos quatro meses para abortamento espontâneo e as outras três foram a termo com as crianças apresentando defeitos congênitos. Uma nasceu com hemihipertrofia corporal e apresentou convulsões neonatais, outras duas exibiam paresia congênita cocleovestibular bilateral e alterações pigmentares retinianas. Esse foi o único relato convincente atribuindo anormalidades congênitas ao uso dos antimaláricos.

Desde então, vários autores estudaram crianças expostas à cloroquina e à hidroxicloroquina durante a gestação, não identificando anormalidades congênitas, oculares ou auditivas (Wolfe, Cordero, 1985;

Parke, 1988; Levy *et al.*, 1991; Klinger, Morad, 2001; Taylor, White, 2004 ; Borba *et al.*, 2004).

Wolfe e Cordero, em 1985, estudaram 169 crianças nascidas de mães tratadas durante a gestação com 300 mg/sem de cloroquina para a profilaxia da malária e 454 crianças cujas mães não foram expostas à cloroquina, e não observaram diferença significativa entre os dois grupos em relação aos defeitos congênitos encontrados.

Parke, em 1988, acompanhou oito gestantes com LES em tratamento com cloroquina e sete, com hidroxicloroquina; concluiu que é mais seguro usar o antimalárico durante a gestação do que descontinuí-lo, dada a possibilidade de agravamento sistêmico da doença, o que comprometeria o estado geral materno e o desfecho da gestação. Essa afirmação foi confirmada por Levy *et al.*, em 1991.

Em 2001, Klinger e Morad publicaram um estudo retrospectivo de 21 crianças cujas mães, com artrite reumatóide ou LES, foram tratadas com cloroquina ou hidroxicloroquina no período gestacional. Sete crianças foram expostas a 332 mg/d de cloroquina e 14, a 317mg/d de hidroxicloroquina durante, em média, 7,2 meses. A avaliação oftalmológica das crianças, realizada entre 12 semanas e dez anos, não mostrou alteração ocular. Os autores admitiram que os antimaláricos podem ser indicados na gravidez. Mais recentemente, em 2004, Taylor e White, revendo os efeitos tóxicos dos antimaláricos, também aprovaram seu uso nos três primeiros meses da gestação e Borba *et al.* (2004), avaliando a ototoxicidade em crianças

expostas ao difosfato de cloroquina nesse mesmo período, não encontraram deficiência auditiva.

3.7. ANTIMALÁRICOS E ALEITAMENTO

A cloroquina é excretada no leite materno em pequena quantidade, com meia vida de 8,8 dias. A dose que a criança recebe durante o período de aleitamento é estimada em 0,7% da dose diária materna (Ogunbona *et al.*, 1987).

Borden e Parke (2001) e Taylor e White (2004) sugeriram que a cloroquina pode ser usada durante o período de aleitamento. No entanto, La Ducca e Gaspari (2003) consideraram contra-indicação relativa a amamentação durante o tratamento com antimaláricos em decorrência da meia vida prolongada e da lenta eliminação da droga, com risco de acúmulo do antimalárico no organismo infantil.

3.8. ANTIMALÁRICOS E TABAGISMO

A farmacocinética dos antimaláricos é potencialmente alterada pelo fumo através da redução da absorção, aumento do *clearance* plasmático ou indução do sistema enzimático do citocromo P450 hepático (Schein, 1995),

que metaboliza cerca de 30% da droga (Furst, 1996). Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos do cigarro são potentes indutores da enzima citocromo P450. Além disso, o cigarro pode induzir a metabolização da cloroquina por via alternativa, sem produção de metabólitos ativos, com redução da eficácia terapêutica (Schein, 1995).

O cigarro, além de influir no metabolismo da cloroquina e da hidroxicloroquina, também interfere no efeito do antimalárico em relação aos lisossomos. Sabe-se que um dos efeitos terapêuticos dos antimaláricos é a estabilização da membrana dos lisossomos (Fox, 1996). Tanto a nicotina como os antimaláricos são lisossomotrópicos e a nicotina compete com a cloroquina, bloqueando seu acúmulo no interior do lisossomo e, conseqüentemente, inibindo o seu efeito de estabilização lisossomal (Schein, 1995).

Rahman *et al.*, em 1998, demonstraram o efeito negativo do cigarro na evolução de doentes com lupus eritematoso em tratamento com cloroquina. Verificaram que doentes não fumantes apresentaram melhora significativa em comparação com os fumantes, após seis meses de tratamento antimalárico. Em 2000, Jewell e McCauliffe também observaram que 90% dos doentes não fumantes, com lupus eritematoso cutâneo, responderam melhor ao tratamento com antimaláricos contra apenas 40% dos fumantes.

3.9. REAÇÕES ADVERSAS

Os antimaláricos são drogas seguras e efetivas, porém têm sido associados a uma série de efeitos adversos, a maioria reversível com a redução da dose ou suspensão do tratamento (Wallace, 1994).

As reações adversas podem ocorrer no trato gastrointestinal, sistema muscular, nervoso central, aparelho ocular, pele e medula óssea (Taylor, White, 2004). Muitas reações estão diretamente relacionadas com a dose diária utilizada e cerca de 10% a 18% dos doentes necessitam suspender o tratamento devido a reações adversas intoleráveis (Rees, Maibach, 1963; Aviña-Zubieta *et al.*, 1998).

Wallace (1994), em artigo de revisão, descreveu, em cerca de 20% dos doentes em tratamento com 500mg/d de cloroquina e em 10% em uso de 400mg/d de hidroxicloroquina, um ou mais dos seguintes efeitos adversos: cefaléia, irritabilidade, insônia, urticária, *rash* cutâneo e hiperpigmentação, dores abdominais, distensão abdominal, náusea, diarreia e pirose, dores musculares ou quadro gripal símile. Aconselhou a suspensão da medicação por 72 horas e a reintrodução de 50% da dose inicial após esse período. Admitiu que a aceitação da droga permitiria a reintrodução da dose total em duas semanas; admitiu ainda que a manutenção da metade da dose seria aceitável, mas teria ação terapêutica mais lenta. Reações cutâneas urticariformes ou liquenóides contra-indicariam a reintrodução da droga.

Aviña-Zubieta *et al.*, em 1998, avaliaram os efeitos adversos dos antimaláricos em 940 doentes, 541 dos quais em uso de 250 mg/d de difosfato de cloroquina e 399 em tratamento com 400 mg/d de hidroxicloroquina. Cerca de 23% dos doentes desenvolveram efeitos adversos, mais freqüentes no grupo em uso de cloroquina (28%), quando comparados com aqueles em uso de hidroxicloroquina (15%). Os efeitos adversos foram responsáveis pela suspensão do tratamento em 18% dos doentes em uso de difosfato de cloroquina.

3.9.1. Reações adversas gastrointestinais

Alterações gastrointestinais constituem o efeito adverso mais freqüente dos antimaláricos, ocorrendo em cerca de 19% dos doentes em tratamento com cloroquina e em 11% daqueles em uso de hidroxicloroquina (Scherbel, Schuchter, 1957).

Anorexia, cólicas, náuseas, diarreia e, eventualmente, emagrecimento são as queixas mais freqüentes, e são minimizadas com a redução da dose da medicação. No entanto, intolerância intensa requer a suspensão da droga (Wallace, 1994).

As reações gastrointestinais são, provavelmente, decorrentes da ação direta da droga sobre a musculatura lisa intestinal, reduzindo sua contratilidade (Rynes, 1997) e, embora interfiram no metabolismo das prostaglandinas, os antimaláricos não desencadeiam o aparecimento de úlcera gastrointestinal (Filippov *et al.*, 1989).

Isaacson *et al.* (1982) relataram hepatotoxicidade em animais, descrita no ser humano com altas doses de cloroquina em doentes com porfiria cutânea tarda (Feisher, Redeker, 1966).

3.9.2. Reações adversas neurológicas

Os sintomas neurológicos mais freqüentes são cefaléia, insônia, nervosismo e irritabilidade que, em geral, são reversíveis com a redução da dose diária. Em alguns casos desaparecem espontaneamente, após algumas semanas (Rynes, 1997).

A cloroquina estimula o córtex cerebral e pode atenuar sintomas como fadiga e cansaço mental; no entanto, doses elevadas podem desencadear psicose, convulsão e hiperexcitabilidade (Richardson, 1985).

Convulsões tônico-clônicas foram descritas tanto com o uso da cloroquina quanto com o de hidroxicloroquina nas doses habituais, devendo-se ter cautela com a medicação em doentes com epilepsia (Adamolekun, 1993; Malcangi *et al.*, 2000).

Alguns autores relataram alterações psicológicas desencadeadas por antimaláricos, descrevendo quadros depressivos, claustrofobia, sentimento de inferioridade, insônia e perda de afetividade (Drew, 1962; Rockwell, 1968). A psicose é rara e os sintomas iniciais compreendem dificuldade para dormir, aumento na freqüência de sonhos e, mais tardiamente, pode ocorrer excitação motora e psíquica, com aparecimento de alucinações auditivas e

visuais e delírio. Os sintomas geralmente regridem em uma semana após a suspensão da medicação (Ferraro *et al.*, 2004).

Evans, em 1984, reavaliou os casos de psicose relacionados aos antimaláricos quinacrina e cloroquina descritos na literatura e observou que em sua maioria surgiam dias ou semanas após início do tratamento, manifestando-se por episódios transitórios e não relacionados com a dose cumulativa da droga. Devido a possibilidade de aparecimento de alterações psicológicas durante o tratamento com antimaláricos o autor recomenda que não sejam prescritos para doentes com transtorno bipolar ou em uso de anfetaminas.

3.9.3. Reações adversas neuromusculares

A ação dos antimaláricos sobre a musculatura esquelética está bem documentada tanto em animais quanto no homem (Whistnant *et al.*, 1963). No início do tratamento, podem surgir fadiga e mialgia, que simulam um quadro gripal e desaparecem dentro de uma a duas semanas a despeito da manutenção da terapêutica (Wallace, 1994).

No decorrer do tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina, cerca de 1% dos doentes pode apresentar sintomas de miopatia e, em menor porcentagem, de neuropatia (Eadie, Ferrier, 1966; Parodi *et al.*, 1985). A cloroquina é responsável pela maioria dos casos descritos, porém há relatos isolados com a hidroxicloroquina (Nord *et al.*, 2004).

A miopatia caracteriza-se por fraqueza muscular, paralisia e parestesia, freqüentemente proximal e simétrica, com tendência a comprometimento precoce dos membros inferiores (Eadie, Ferrier, 1966). Ocasionalmente ocorrem sintomas de miastenia, com ptose palpebral e disfagia (Gerard *et al.*, 1973; Sghirlanzoni *et al.*, 1988; Robberecht *et al.*, 1989). Os sintomas da miopatia manifestam-se semanas ou meses após o início do tratamento e desaparecem com a suspensão da droga (Saleh, Seidman, 2003). Geralmente, são acompanhados da elevação das enzimas musculares e de alterações eletromiográficas, podendo ocorrer acometimento simultâneo dos músculos cardíacos e nervos periféricos (Estes *et al.*, 1987).

A miopatia desencadeada pela cloroquina é conhecida como miopatia vacuolar que, embora característica, não é patognomônica, sendo descrita ainda, com a amiodarona, colchicina, hidroxicloroquina e corticoterapia (Saleh, Seidman, 2003). Também é observada no lupus eritematoso sistêmico (Pearson, Yamazaki, 1958), dermatomiosite, carcinomas e em algumas doenças de depósito de glicogênio (Sibrans, Holley, 1967). As alterações clássicas evidenciadas na biópsia muscular são encontradas em dois terços dos doentes e não ocorrem em tratamentos inferiores a seis meses (Chou *et al.*, 1984; Aviña-Zubieta *et al.*, 1995).

Sghirlanzoni *et al.*, em 1988 descreveram quadro miastênico em uma doente com LES que desenvolveu o quadro clínico logo após o início do tratamento com cloroquina, apresentando alterações histológicas de miopatia vacuolar e títulos elevados de anticorpo anti-receptor de

acetilcolina. Os sintomas e as alterações laboratoriais desapareceram seis meses após a suspensão da medicação e recidivaram com a reintrodução da droga. Os autores admitiram que a cloroquina provocaria um desarranjo reversível no sistema imunológico, com produção de auto-anticorpos anti-receptor de acetilcolina.

Alguns autores descreveram a ocorrência de neuropatia periférica conseqüente ao uso de antimaláricos, com perda sensitiva e redução dos reflexos tendinosos que desapareceram após suspensão da droga, e relataram lesão axonal e desmielinização segmentar (Estes *et al.*, 1987; Aviña-Zubieta *et al.*, 1995). Estudos recentes descreveram casos de neuromiopia associada ao aumento de proteínas no liquor (Finsterer *et al.*, 2003).

3.9.4. Reações adversas hematológicas

Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e granulações tóxicas reversíveis nos leucócitos foram raramente observadas em doentes usando cloroquina e há apenas um relato associado à hidroxicloroquina (Polano *et al.*, 1965; Fedorko, 1967; Don *et al.*, 1987). O mecanismo de lesão da medula óssea dos antimaláricos não está definido.

Doentes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), quando tratados com quinacrina, podem apresentar hemólise (Beutler, 1959), que raramente foi observada com a cloroquina e a hidroxicloroquina nas doses habituais (Van Beek e Piette, 2001).

Nagaratnam *et al.*, em 1978, descreveram, em três doentes, o desenvolvimento de anemia aplásica associada ao uso prolongado de altas doses de cloroquina para tratamento e profilaxia da malária, sendo que um dos doentes desenvolveu leucemia mielóide aguda.

3.9.5. Reações adversas cardiológicas

A cloroquina e a hidroxicloroquina desencadeiam efeitos tóxicos cardiovasculares agudos e crônicos. Os efeitos tóxicos agudos foram descritos principalmente em doentes com ingestão acidental de doses elevadas de antimaláricos ou na tentativa de suicídio. Ocorrem hipotensão e arritmias graves, algumas vezes fatais (Lapido *et al.*, 1983).

Os efeitos cardiotóxicos crônicos foram descritos em alguns doentes após longos períodos de tratamento, ocorrendo – isolada ou simultaneamente – distúrbios de condução com bloqueio de ramo ou bloqueio cardíaco completo e hipertrofia biventricular e insuficiência cardíaca (Oli *et al.*, 1980). Ocorrem alterações histológicas de miocardiopatia vacuolar (Ratliff *et al.*, 1987), principalmente no septo cardíaco, o que explicaria os distúrbios de condução (Baguet *et al.*, 1999).

A cardiotoxicidade crônica desencadeada pela cloroquina foi inicialmente descrita por Hughes *et al.*, em 1971, e, depois por Edwards *et al.*, em 1978, e Oli *et al.*, em 1980.

Godeau *et al.*, em 1981, detectaram alterações eletrocardiográficas em doentes de lupus eritematoso em tratamento com antimaláricos sem

evidência de doença cardíaca. Posteriormente, surgiram outros trabalhos mostrando que o uso prolongado de cloroquina e hidroxicloroquina pode induzir alterações cardiotóxicas (McAllister *et al.*, 1987; Ogola *et al.*, 1992; Verny *et al.*, 1992; Fellahi *et al.*, 1993; Veinot *et al.*, 1998; Reuss-Borst *et al.*, 1999; Cervara *et al.*, 2001).

Teixeira *et al.*, em 2002, descreveram bloqueio atrioventricular completo e irreversível em doente feminina com artrite reumatóide, após nove anos de tratamento com cloroquina. Na revisão da literatura, documentaram, até 2002, vinte e dois casos de cardiopatia induzida pela cloroquina. Nord *et al.*, em 2004, também em revisão da literatura, descreveram apenas dois casos associados ao uso de hidroxicloroquina.

3.9.5.a. Envenenamento por antimaláricos

A cloroquina e a hidroxicloroquina têm sido usadas na tentativa de suicídio e a taxa de mortalidade varia de 2,5% a 25% em decorrência da toxicidade cardiovascular, que surge até duas horas após a ingestão da *overdose* (Riou *et al.*, 1988; Yanturalli *et al.*, 2004).

Os efeitos cardiotóxicos persistem até 24 horas, surgindo hipotensão, choque cardiogênico e parada respiratória. O primeiro sintoma pode ser a fibrilação ventricular (Clemessy *et al.*, 1996) e o tratamento precoce pode reverter o quadro clínico de acordo com as observações de Reddy e Sinna, em 2002.

A dose tóxica de cloroquina é de 20 mg/kg, e uma dose de 30 a 50 mg/kg pode ser letal. Alguns autores relatam que o total de 3 a 4 g de

cloroquina é a dose letal para o adulto e o de 1 g para crianças entre um e três anos (Reddy, Sina, 2002) .

3.9.6. Reações adversas dermatológicas

Na vigência do uso de antimaláricos, podem ocorrer inúmeras reações cutâneas que incluem prurido, alterações pigmentares da pele e mucosas, fotossensibilidade, penfigóide bolhoso, urticária, eritema pigmentar fixo, eritema anular centrífugo, eritrodermia, erupção liquenóide e exacerbação da psoríase (Khraishi, Singh, 1996).

O prurido, associado preferencialmente ao uso da cloroquina no tratamento da malária, surge nas regiões palmo-plantares e couro cabeludo, no geral de seis a 24 horas após a introdução do antimalárico e com melhora após dois ou três dias, sendo mais comum em indivíduos negros (Sowunmi *et al.*, 1989; George, 1996). Descreveu-se prurido aquagênico, em doentes com lupus eritematoso, mais acentuado nos membros inferiores e dorso, no prazo de uma a três semanas após início do tratamento (Jimenez-Alonso *et al.*, 1998).

Os antimaláricos podem causar pigmentação na pele, unhas e mucosa oral, numa incidência variável entre 0,4% e 20% (Sams, Epstein, 1965; Veraldi *et al.*, 1992; Wallace, 1994). A pigmentação acomete doentes em tratamento prolongado, não sendo observada em tratamentos inferiores a quatro meses (Zacharie, 1963). Segundo Tuffanelli *et al.* (1963) e Wallace (1994), estaria mais relacionada com doses de cloroquina superiores a

250 mg/dia ou com a associação de dois ou mais antimaláricos. A pigmentação da mucosa oral, inicialmente descrita em 1945, nos soldados da Segunda Guerra Mundial tratados com quinacrina, acomete caracteristicamente o palato duro, poupa o palato mole, com uma nítida demarcação entre as duas regiões (Lippard *et al.*, 1945). Também é observada, mais raramente, em outras áreas, como na língua e nos lábios (Kleinegger *et al.*, 2000).

A pigmentação cutânea ocorre principalmente na face, couro cabeludo, sobrancelhas, pálpebras, leito ungueal e região tibial, os quais adquirem coloração cinza-azulada, com tendência a piorar após exposição à radiação ultravioleta e com desaparecimento lento após a suspensão da droga. A lâmina ungueal pode apresentar estrias transversais ou pigmentação difusa. As alterações histológicas observadas correspondem à presença de melanina e hemossiderina na derme, de permeio a infiltrado inflamatório mononuclear perivascular (Tuffanelli *et al.*, 1963).

O clareamento dos cabelos com antimaláricos foi inicialmente descrito por Alving *et al.*, em 1948. O fenômeno pode ocorrer no período de dois a três meses após início do tratamento, sendo reversível com a suspensão da medicação. Observam-se colorações acinzentadas ou esbranquiçadas da raiz dos cabelos, sobrancelhas e cílios de indivíduos de cabelos claros ou avermelhados, durante tratamentos prolongados ou com o uso de dosagens superiores a 250 mg/d de cloroquina (Levantine, Almeyda, 1973). Raramente têm sido descrita a despigmentação cutânea semelhante ao vitiligo, em áreas fotoexpostas de doentes em uso de cloroquina, reversível com a

suspensão do tratamento (Gonggryp, Kalla, 1992; Selvaag, 1997; Martin-Garcia *et al.*, 2003).

Há relatos e controvérsia quanto à exacerbação da psoríase pelos antimaláricos, descrita inicialmente por Cornbleet (1956b). Posteriormente, outros autores também observaram a exacerbação clínica de quadros de psoríase, inclusive a evolução para eritrodermia (Olsen, 1981; Abel *et al.*, 1986; Vestey, Savin, 1992; Wolf, Ruocco, 1999). Esse fato não foi confirmado por Kufflik (1980) e Gladman *et al.* (1992) que, inclusive, usaram a cloroquina para o tratamento da artrite psoriática com bons resultados e sem piora do quadro cutâneo.

3.9.7. Reações adversas oftalmológicas

As reações adversas oculares desencadeadas pelos antimaláricos são decorrentes da deposição da droga na córnea ou na retina ou da ação direta sobre o corpo ciliar ou musculatura ocular extrínseca; são agudas ou crônicas, conforme a duração do tratamento.

As reações agudas, raramente observadas, ocorrem no início do tratamento; são transitórias, regredem a despeito da continuidade da medicação e compreendem turvação visual, fotofobia e diplopia (Tanenbaum, Tuffanelli, 1980). Podem ser conseqüentes ao edema transitório das camadas superficiais da córnea, da ação direta da droga sobre a musculatura ocular extrínseca ou da disfunção no corpo ciliar, gerando dificuldade para a acomodação visual (Isaacson *et al.*, 1982).

As reações crônicas surgem em decorrência do uso prolongado dos antimaláricos que se depositam na córnea e na retina. Em geral, os depósitos corneanos são assintomáticos e reversíveis (Hobbs *et al.*, 1961) e os retinianos podem se tornar irreversíveis e levar à perda visual permanente, constituindo contra-indicação absoluta para a manutenção da terapêutica. As alterações retinianas estão mais associadas ao uso de cloroquina do que ao de hidroxicloroquina (Finbloom *et al.*, 1985).

A deposição na córnea de sais de cloroquina foi descrita inicialmente em 1958, por Hobbs e Calnan, em cerca de 30% a 70% de doentes em tratamento com antimalárico. Foi observada entre a quarta e a sexta semana do início do tratamento, verificando-se seu desaparecimento gradual após a suspensão do uso da droga, sendo geralmente assintomática e não alterando a acuidade visual. Os depósitos corneanos não estão relacionados com a retinopatia e não constituem indicação para a suspensão do tratamento, a menos que o doente seja muito sintomático (Scherbel *et al.*, 1965; Bernstein, 1967; Easterbrook, 1990). São observados no epitélio basal da córnea como pequenos pontos esbranquiçados, os quais, com a continuidade da medicação, adquirem tonalidade amarelo-acastanhada (Hobbs *et al.*, 1961).

Em 1990, Easterbrook observou depósitos corneanos em 95% de doentes tratados com 250 mg/d de cloroquina e entre 5% a 10% dos doentes em uso de 400 mg/d de hidroxicloroquina, dos quais menos de 1% apresentava sintomatologia tipo turvação visual, halos coloridos ao redor de luzes, principalmente à noite, e fotofobia.

Os depósitos na retina constituem a mais séria complicação ocular relacionada com o uso de antimaláricos, com incidência variável entre 0,5% e 19% com a cloroquina e entre 0% e 3 % com a hidroxicloroquina, de acordo com vários autores (Scherbel, 1983; Finbloom *et al.*, 1985; Maksymowych, Russel, 1987). A retinopatia decorrente pode ser precoce e tardia. A fase precoce da retinopatia é assintomática, está relacionada com uma pigmentação granular do epitélio pigmentar retiniano com ou sem perda do reflexo foveal e regride com a suspensão do tratamento (Henkind *et al.*, 1964). Esse estágio foi chamado de fase pré-maculopatia por Percival e Behrman, em 1969, que também observaram sua reversibilidade com a descontinuação da medicação. Muitos autores consideram essas alterações precoces insuficientes para confirmarem o diagnóstico de retinopatia antimalárica (Bernstein, 1992; Easterbrook, 1999b). Mais tardiamente, em decorrência do tratamento prolongado, pode ocorrer turvação visual, dificuldade para leitura, escotomas centrais ou periféricos, fotofobia e perda visual (Portnov, Callen, 1983). A perda visual é pouco observada atualmente, em decorrência das doses de antimaláricos hoje em dia preconizadas (Easterbrook, 1999a). A retinopatia tardia está relacionada com a típica lesão *bull-eye*, que é irreversível e pode ocasionar perda visual permanente (Portnov, Callen, 1983). Foi descrita por Smith, em 1962, como uma área central de pigmentação da mácula circundada por zona de despigmentação rodeada por halo pigmentado. Apesar de ser uma lesão característica, a lesão *bull-eye* pode ser encontrada em outras doenças oculares, como distrofia dominante dos cones, coroidopatia serosa central,

maculopatia associada ao envelhecimento e retinose pigmentar (Weise, Yanuzzi, 1974).

As alterações pigmentares retinianas foram descritas pela primeira vez por Cambiaggi, em 1957, em doente de LES em tratamento com cloroquina, mas que não as correlacionou com o tratamento antimalárico. Foram Hobbs *et al.*, em 1959, que relacionaram as alterações retinianas e a perda da acuidade visual à ingestão da cloroquina, estudando doentes com LES e artrite reumatóide tratados com doses variáveis da droga, entre 100 a 600 mg/d, durante três anos.

Burns, em 1966, descreveu pela primeira vez a progressão da retinopatia após a suspensão do antimalárico em doentes que usaram 750mg/d de cloroquina. Posteriormente, Brinkley *et al.*, em 1979, verificaram que, na maioria dos doentes, a retinopatia permanece estável após a suspensão do tratamento e apenas alguns exibiam progressão das alterações oculares. Nesse pequeno grupo, a gravidade da retinopatia existente constituía um fator significante na progressão da toxicidade ocular.

Bernstein (1992) e Easterbrook (1992) sugeriram que a retinopatia permanece estável após a suspensão do medicamento nos doentes assintomáticos, com visão normal e escotomas paracentrais e que dois terços dos doentes sintomáticos, com visão inferior a 20/20, alteração na visão de cores e alterações no fundo de olho, apresentarão diminuição progressiva do campo visual mesmo após a suspensão da droga.

3.9.7.a. Mecanismo da toxicidade ocular

O mecanismo da toxicidade ocular desencadeada pela cloroquina e hidroxicloroquina ainda não está esclarecido. Como são compostos melanotrópicos, têm afinidade pelos tecidos pigmentados oculares, como íris, coróide e epitélio pigmentar retiniano, onde podem permanecer armazenados durante anos após a suspensão da droga (Wetterholm, Winter, 1964).

Os antimaláricos interferem no metabolismo das células do epitélio pigmentar retiniano, causando uma degeneração dos fotorreceptores (Bernstein, Ginsberg, 1964), com destruição dos cones e bastonetes e dispersão do pigmento retiniano (Ramsay, Fine, 1972). As células do epitélio pigmentar retiniano comportam-se como os macrófagos e digerem os segmentos eliminados pelos fotorreceptores à medida que eles são fisiologicamente substituídos. Através do acúmulo intralisossomal dos antimaláricos, e conseqüente alteração do seu pH, ocorrerá inativação das hidrolases lisossomais e redução na capacidade de degradação, gerando um acúmulo de material fagocitado, não degradado, dentro dos lisossomos. Tal desequilíbrio no metabolismo dessas células causaria uma perda de células fotorreceptoras, com destruição dos cones e bastonetes e dispersão de pigmento retiniano (Ramsay, Fine, 1972).

Shroyer *et al.*, em 2001, sugeriram que fatores genéticos aumentariam a susceptibilidade individual aos antimaláricos; porém, esses resultados devem ser confirmados.

Sundelin e Terman, em 2002, demonstraram que a hidroxicloroquina promove menor alteração na degradação lisossomal que a cloroquina. Esse fato decorre de diferenças no lisossomotropismo entre as duas drogas e poderia explicar o menor efeito citotóxico ocular da hidroxicloroquina.

Toler, em 2004, valorizou o papel do *stress* oxidativo na patogênese da retinopatia induzida pela cloroquina. A cloroquina causaria uma redução na glutathione, substância protetora contra a oxidação das células fotorreceptoras.

3.9.7.b. Retinopatia, dose diária e dose acumulada

Os casos de retinopatia por antimaláricos descritos entre 1950 e 1970 foram relacionados com o uso de doses elevadas da droga. Hobbs *et al.*, em 1959, descreveram-na em doentes usando de 100 a 600 mg/d de cloroquina; Okun *et al.*, em 1963, com doses de 250 a 750 mg/d de cloroquina ; Henkind *et al.*, em 1964, com doses de 500mg/d de cloroquina e Dubois e Shearer, em 1967, com doses de 800 a 1600 mg/d de hidroxicloroquina.

Em 1963, Knox e Freeman observaram que, aparentemente, a cloroquina na dose de 250mg/dia causava pouco ou nenhum dano ocular. Entretanto, nessa mesma época, outros autores sugeriram que o risco de retinopatia estaria mais relacionado com a dose total utilizada e a duração do tratamento do que com a dose diária, admitindo que a ação cumulativa da droga seria explicada pela sua eliminação lenta (Rubin *et al.*, 1963). Assim, Voipio e Karjalainen, em 1967, orientaram no sentido de que a administração

do antimalárico não deveria ultrapassar um ano e a dose total não poderia ser superior a 100g; Nylander, em 1967, considerou que o tempo máximo de tratamento poderia ser de quatro anos e a dose máxima total, de 300g.

Mackenzie e Scherbel, em 1968, relacionaram novamente a retinopatia à dose diária do antimalárico e não à dose cumulativa, o que foi posteriormente reafirmado por Marks e Power, em 1979, e por Marks, em 1982. Os autores admitiram que o risco de retinopatia torna-se mínimo quando a dose diária não excede 250mg/d de cloroquina.

Na tentativa de encontrar uma dose cumulativa máxima e segura de antimalárico, Mackenzie, em 1983, acompanhou novecentos doentes com artrite reumatóide durante um período médio de sete anos. Os doentes que desenvolveram retinopatia foram tratados, em média, com 5,11 mg/kg/dia de cloroquina e 7,77 mg/kg/dia de hidroxiclороquina. Avaliando os resultados, recomendou a dose de cloroquina inferior a 4mg/kg/d e de hidroxiclороquina inferior a 6,5mg/kg/d, no sentido de prevenir a retinopatia. Suas observações foram confirmados por Maksymowych e Russel, em 1987, que encontraram baixa incidência de retinopatia, 0,5 a 2%, em doentes usando 250 mg/d de cloroquina .

Em 1992, Bernstein verificou que não havia relatos de retinopatia com doses de hidroxiclороquina inferiores a 6,5 mg/kg/dia, em tratamento não superior a dez anos. Nessa mesma década, Easterbrook (1999a) estudou dois mil doentes tratados com cloroquina ou hidroxiclороquina, dos quais 130 desenvolveram toxicidade ocular; deles, 124 usaram doses superiores a 3

mg/kg/d de cloroquina e 6,5mg/kg/d de hidroxicloroquina. Chamou a atenção para a necessidade da dose do antimalárico ser calculada por quilo de peso.

Marmor *et al.*, em 2002, revisando a literatura mostraram que a incidência de retinotoxicidade relacionada com a cloroquina e com a hidroxicloroquina é muito baixa, encontrando menos de vinte casos de retinopatia em doentes usando doses inferiores a 6,5mg/kg/d de hidroxicloroquina e 3 mg/kg/d de cloroquina. Segundo a maioria dos autores, a retinopatia está associada a doses diárias elevadas de cloroquina e não às doses cumulativas e o emprego atual de menores doses diminuiu consideravelmente sua incidência (Mackenzie, 1983; Bernstein, 1992; Easterbrook, 1999a; Marmor *et al.*, 2002).

3.9.7.c. Diagnóstico de retinopatia

O diagnóstico de retinopatia depende dos critérios de definição de toxicidade que não estão padronizados. Atualmente, valorizam-se principalmente alterações no campo visual e alterações de pigmentação características, detectadas no fundo de olho (Marmor *et al.*, 2002; Browning, 2002).

Scherbel *et al.*, em 1965, e Voipio, em 1966, abordaram a confusão existente na literatura a respeito dos critérios para o diagnóstico. O diagnóstico era relacionado com um ou mais dos seguintes critérios: pigmentação granular da mácula, lesão macular tipo *bull eye*, constrição dos campos visuais à luz branca, atenuação dos vasos retinianos, comprometimento da visão central e anormalidades eletrorretinográficas.

Posteriormente Marks, em 1982, também notou a dificuldade para estabelecer critérios diagnósticos padronizados para a retinopatia, valorizando alterações maculares bem estabelecidas e alterações do campo visual.

Bernstein, em 1992, admitiu que alterações retinianas pigmentares discretas ou unilaterais não eram diagnósticas de retinopatia, e que se poderia manter, caso necessário, o tratamento antimalárico desde que não houvesse alterações de acuidade visual ou de campo visual.

Easterbrook (1999b) sugeriu que o diagnóstico definitivo de retinopatia dependeria de anormalidades bilaterais e permanentes nos campos visuais, confirmadas por dois diferentes testes de campo visual, não tendo valorizado alterações retinianas pigmentares discretas.

Em 2002, Marmor *et al.* e Browning orientaram no sentido de que o diagnóstico de retinopatia seria estabelecido pela presença de alterações do epitélio retiniano detectável ao exame de fundo de olho, associada a alterações no exame de campo visual.

3.9.7.d. Avaliação oftalmológica

A avaliação oftalmológica, de acordo com Marmor *et al.* (2002), deve incluir análise da córnea e do fundo de olho para detectar alterações pigmentares retinianas e campimetria computadorizada, com aparelhos de Humphrey ou Octopus. Exames opcionais incluem testes para visão das cores, angiografia, eletrooculograma e eletrorretinograma.

Além do exame de fundo de olho, vários testes têm sido utilizados para o diagnóstico de retinopatia na tentativa de detectar alterações mais precoces. Exames para pesquisa do campo visual são importantes, visto que alterações funcionais paramaculares podem ser detectadas antes de alterações no exame do fundo de olho (Marmor *et al.*, 2002). A avaliação do campo visual pode ser feita de forma subjetiva, através da grade de Amsler ou, objetivamente, pela campimetria computadorizada. A grade de Amsler é um método de triagem, simples e barato para detecção de escotomas paracentrais; porém, é necessária a realização de um exame pré-tratamento, pois escotomas podem ser encontrados em até 6% da população normal (Percival, Behrman, 1969). Os testes que avaliam a visão para cores são anormais na retinopatia por cloroquina e hidroxicloroquina; entretanto alterações semelhantes podem ocorrer em outras doenças do nervo óptico e da mácula, não havendo consenso sobre sua sensibilidade e especificidade. Em alguns casos, escotomas discretos podem ser amplificados através do uso de objetos vermelhos (Rynes *et al.*, 1979).

A angiografia pode detectar alterações características de fluorescência nos casos avançados de retinopatia e não é um teste padronizado para detectar alterações precoces (Easterbrook, Bernstein, 1997).

Testes objetivos da função retiniana global, como o eletrorretinograma (ERG) e eletrooculograma (EOG), podem detectar anormalidades nos casos de retinopatia já estabelecida, não sendo sensíveis para alterações funcionais precoces e não devem ser utilizados no rastreamento de

toxicidade precoce. São úteis na avaliação da toxicidade para detectar o grau de comprometimento e gravidade da lesão (Kolb, 1965; Marmor *et al.*, 2002).

A periodicidade da avaliação oftalmológica é controversa. Nos Estados Unidos e Inglaterra, onde o antimalárico de escolha é a hidroxicloroquina, orienta-se um controle oftalmológico anual e a avaliação ocular anterior ao tratamento para a exclusão de doenças prévias (Blyth, Lane, 1998; Easterbrook, 1999b).

Marmor *et al.*, em 2002, publicaram as últimas recomendações da Academia Americana de Oftalmologia (AAO) para seguimento ocular de doentes em tratamento antimalárico, de acordo com os critérios de baixo e alto riscos para o desenvolvimento de retinopatia.

Na **tabela 1**, estão esquematizados os critérios de baixo e alto riscos e na **tabela 2**, apresenta-se a recomendação da avaliação oftalmológica para os doentes de baixo risco, de acordo com a idade e exame ocular normal, prévio ao tratamento.

Tabela 1 - Critérios de baixo e alto riscos para desenvolvimento de retinopatia antimalárica, segundo Marmor *et al.* (2002)

	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
DOSE	< 3 mg/kg cloroquina < 6,5 mg/kg hidroxicloroquina	> 3 mg/kg cloroquina > 6,5 mg/kg hidroxicloroquina
DURAÇÃO DO TTO	< 5 anos	> 5 anos
TIPO FÍSICO	magro ou normal	alto nível de gordura
DOENÇA RENAL/HEPÁTICA	Ausente	presente
DOENÇA RETINIANA ASSOCIADA	Ausente	presente
IDADE	< 60 anos	> 60 anos

Tabela 2 - Avaliação oftalmológica para doentes sem fatores de risco para retinopatia pelo uso de antimaláricos, segundo a Academia Americana de Oftalmologia

IDADE	FREQÜÊNCIA DE AVALIAÇÃO
20 – 29 anos	pelo menos uma vez no período
30 – 39 anos	pelo menos duas vezes no período
40 – 64 anos	a cada 2 – 4 anos
65 anos ou mais	a cada 1 – 2 anos

Para os doentes de alto risco, inclusive todos com mais de cinco anos de tratamento, a AAO recomenda avaliação oftalmológica anual.

4. MÉTODOS

4.1. SELEÇÃO DOS DOENTES E ESTUDO RETROSPECTIVO

Os 350 doentes de lupus eritematoso avaliados neste trabalho foram acompanhados no ambulatório de colagenoses da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os doentes foram selecionados no período de janeiro de 2002 a julho de 2003, sendo solicitada anuência em participar do estudo, através da assinatura de termo de consentimento orientado – Anexo 1.

Os prontuários dos 350 doentes foram revisados e eram datados de 1980 a 2003.

4.1.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo:

- doentes em tratamento atual, ou prévio, com difosfato de cloroquina por, no mínimo, um ano;
- doentes que suspenderam o tratamento com o difosfato de cloroquina devido a efeitos adversos intoleráveis, independente da duração do tratamento.

Foram excluídos do estudo:

- doentes em tratamento atual, ou prévio, com difosfato de cloroquina por período de tempo inferior a um ano, com exceção daqueles que suspenderam a medicação devido a efeitos adversos;
- doentes cujo prontuário médico estava incompleto.

4.2. AVALIAÇÃO DOS DOENTES

Os dados referentes a exame clínico, exames laboratoriais, avaliação ocular e de outros órgãos foram catalogados de acordo com os itens do protocolo 1 (Anexo 2).

Dados clínicos

O diagnóstico clínico dermatológico de lupus eritematoso foi estabelecido pelas lesões cutâneas e confirmado através de estudo histopatológico e imunofluorescência direta da lesão cutânea.

Os doentes foram classificados como portadores de lupus eritematoso cutâneo crônico (LECC), lupus eritematoso cutâneo subagudo (LESA) e lupus eritematoso cutâneo agudo de acordo com a classificação de Gilliam (Sontheimer, 1997).

Os doentes com LECC apresentavam uma das seguintes formas clínicas: discóide, verrucosa ou hipertrófica, profunda ou paniculite lúpica, perniose lúpica e LE túmido.

Os doentes com LESA apresentavam lesões anulares policíclicas ou lesões papuloescamosas, acompanhadas ou não de fotossensibilidade.

Os doentes com lupus eritematoso cutâneo agudo apresentavam *rash* malar ou lesões maculopapulosas generalizadas ou lesões vesicobolhosas disseminadas.

O comprometimento sistêmico foi avaliado através de história clínica, estudo sorológico e laboratorial dos diversos órgãos e sistemas, e o diagnóstico de LES foi estabelecido segundo os critérios da American College of Rheumatology (Tan *et al.*, 1982).

Os doentes que apresentavam lesões cutâneas de LECC, LESA e LECA e que preencheram critérios para LES, foram agrupados como LES.

Dados referentes ao tratamento: Dose diária de difosfato de cloroquina, esquema terapêutico diário, três ou duas vezes por semana, duração do tratamento e ocorrência de efeitos adversos.

Dados referentes ao controle oftalmológico: Periodicidade do controle oftalmológico, alterações oculares e exames oftalmológicos.

O controle oftalmológico foi efetuado no Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo por

indicação do dermatologista responsável pelo acompanhamento do doente, e os exames oftalmológicos realizados ficaram a critério do oftalmologista.

Os doentes que apresentaram alterações retinianas sugestivas de retinopatia antimalárica, diagnosticadas durante o período da realização do estudo, foram reavaliados por dois oftalmologistas, realizando-se exame de fundo de olho, campimetria computadorizada Humphrey, 10-2 com mira vermelha, e estudo eletrofisiológico, incluindo eletrooculograma e eletrorretinograma com aparelho Nicolet.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste do Qui-quadrado foi aplicado para relacionar os efeitos adversos e as alterações retinianas com a dose diária por quilo de peso de difosfato de cloroquina, a idade e o diagnóstico clínico dos doentes.

Os doentes foram agrupados em quatro grupos de acordo com a dose diária por quilo/ dia de difosfato de cloroquina: aqueles que utilizaram doses inferiores a 3 mg/kg/d; entre 3 e 3,5 mg/kg/d; entre 3,51 e 4 mg/kg/d e acima de 4 mg/kg/d.

Os doentes foram agrupados em dois grupos de acordo com a idade – acima e abaixo de 50 anos – e em três grupos de acordo com o diagnóstico clínico – aqueles com LECC, LESA e LES. Os doentes que apresentaram diagnóstico de LECC, LESA e LECA, e que preencheram os critérios para LES, foram agrupados no grupo de LES.

Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p menores ou iguais a 0,05 ($p \leq 0,05$), indicando a presença de associação entre as variáveis estudadas.

5. RESULTADOS

5.1. NÚMERO DE DOENTES, SEXO E IDADE

Gráfico 1- Distribuição dos 350 doentes em uso de difosfato de cloroquina de acordo com o sexo

Total de doentes estudados : n = 350

- Mulheres = 314 (90%)
- Homens = 36 (10%)

Idade média dos doentes : 42 anos

- Idade mínima = 5 anos
- Idade máxima = 81 anos
- Desvio padrão = 12 anos

5.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os 350 doentes estudados foram agrupados segundo os dados dos gráficos de 2.

Gráfico 2 - Diagnóstico clínico dos 350 doentes de lupus eritematoso estudados

LECC = lupus eritematoso cutâneo crônico
LESA = lupus eritematoso cutâneo subagudo
LES = lupus eritematoso sistêmico

5.3. TRATAMENTO

No momento da avaliação, 236 doentes (67%) encontravam-se em uso de difosfato de cloroquina e 114 (33%) já haviam suspenso o tratamento, com dados obtidos retrospectivamente.

Os doentes foram tratados com 250 mg/d de difosfato de cloroquina, com exceção de duas crianças de cinco e nove anos que receberam 125 mg/d, respectivamente 3 mg/kg/d e 3,5 mg/kg/d. A distribuição segundo a dose diária por quilo/ dia encontra-se no gráfico 3.

Gráfico 3 - Distribuição dos 350 doentes conforme dose diária por quilo / dia de difosfato de cloroquina

Dose diária média = 3,88 mg / kg / dia

- Dose mínima = 2,7 mg / kg / dia
- Dose máxima = 6,9 mg / kg / dia
- Desvio padrão = 0,56

Duração média do tratamento com 250mg/d = 37,8 meses

- Duração mínima = 12 meses
- Duração máxima = 240 meses
- Desvio padrão = 30,2 meses

Duração total média do tratamento (incluindo manutenção*) = 57 meses

- Duração mínima = 12 meses
- Duração máxima = 276 meses
- Desvio padrão = 55 meses

* O tratamento de manutenção incluiu o uso do difosfato de cloroquina 250mg/d duas a três vezes por semana.

Para o cálculo da duração do tratamento, foram excluídos os doentes que suspenderam o difosfato de cloroquina devido a efeitos adversos, ocorridos até dois meses após o início do tratamento.

5.4. CONTROLE OFTALMOLÓGICO**Periodicidade média do controle oftalmológico = 10,5 meses**

- Periodicidade mínima = 4 meses
- Periodicidade máxima = 24 meses
- Desvio padrão = 3,4 meses

5.5. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorreram em 125 doentes (35,7%), descritas na tabela 3, sendo que oitenta doentes (22,9%) necessitaram suspender o tratamento.

Tabela 3 - Reações adversas associadas ao uso de 250mg/d de difosfato de cloroquina nos 350 doentes estudados

REAÇÕES ADVERSAS	NÚMERO	%
Total de doentes estudados	350	
Oculares	61	17,4
sintomas visuais agudos	8	2,3
depósitos corneanos	11	3,1
alterações retinianas*	42 *	12
Gastrointestinais	35	10
náusea/ vômitos	13	3,7
diarréia	1	0,3
epigastria	21	6,0
Dermatológicas	12	3,4
erupção papuloeritematosa	3	0,8
urticária	2	0,6
eritrodermia	1	0,3
fotosensibilização	1	0,3
pigmentação cutânea	4	1,1
exacerbação de psoríase	1	0,3
Cefaléia	10	2,9
Sintomas neuromusculares	6	1,7
quadro gripal-símile	4	1,1
miopatia	1	0,3
neuropatia	1	0,3
Sintomas neuropsiquiátricos	1	0,3
Total	125	35,7

* Apenas nove casos com diagnóstico confirmado de retinopatia antimalárica

Os efeitos adversos responsáveis pela suspensão do tratamento com difosfato de cloroquina estão indicados na tabela 4.

Tabela 4 – Efeitos adversos responsáveis pela suspensão do tratamento nos 350 doentes estudados

EFEITOS ADVERSOS	NÚMERO DE DOENTES	%
Oftalmológicos	50	14,3 %
sintomas visuais agudos	8	2,3 %
alterações retinianas *	42	12 %
Sintomas gastrointestinais	15	4,3 %
epigastralgia e náuseas	14	4,0 %
diarréia	1	0,3 %
Dermatológicos	8	2,3 %
erupção papuloeritematosa	3	0,8%
urticária	2	0,6 %
eritrodermia	1	0,3%
exacerbação de psoríase	1	0,3 %
fotossensibilização	1	0,3%
Neuromusculares	4	1,1%
quadro gripal-símile	2	0,5%
miopatia	1	0,3%
neuropatia	1	0,3 %
Cefaléia	2	0,6 %
Sintomas neuropsiquiátricos	1	0,3%
TOTAL DE SUSPENSÕES	80	22,9 %

* Apenas nove casos com diagnóstico confirmado de retinopatia antimalárica

Alterações dermatológicas

Os sintomas de *rash* e exacerbação de psoríase surgiram entre dois e trinta dias do início do tratamento, com uma média de 15 dias, com regressão completa após a suspensão do tratamento. No caso de um doente que apresentou erupção papuloeritematosa generalizada foi indicada a introdução posterior de hidroxicloroquina, sem aparecimento de efeitos adversos.

A pigmentação cutânea ocorreu entre dois e seis anos do início do tratamento, com uma média de quatro anos, comprometendo a região anterior dos antebraços, face (**figura 1**) e unhas. Não foram realizadas biópsias cutâneas das lesões.

Figura 1 - Pigmentação cutânea facial associada ao uso do difosfato de cloroquina

Dois doentes com pigmentação cutânea descrita no prontuário médico relataram o desaparecimento da pigmentação ao longo de três anos após a suspensão do difosfato de cloroquina. O motivo da suspensão da medicação foi o controle clínico do lupus eritematoso.

Não foram detectados casos de prurido ou outro tipo de efeito adverso dermatológico.

Alterações oftalmológicas

Dentre os doentes estudados, 61 (17,4%) apresentaram alterações oculares, incluindo sintomas visuais e alterações assintomáticas detectadas na avaliação oftalmológica periódica, conforme indicado na **tabela 5**.

Tabela 5 - Alterações oftalmológicas associadas ao difosfato de cloroquina em 61 doentes

Alterações oftalmológicas	Número de casos	%
alterações retinianas**	42	12%
depósitos corneanos	11	3,1%
Sintomas visuais agudos *	8	2,3%
turvação visual	8	
fotofobia	2	
escotomas	2	
TOTAL	61	17,4%

* Os oito doentes apresentaram turvação visual, sendo que dois apresentaram fotofobia associada e dois, escotomas.

** Apenas nove doentes confirmaram retinopatia antimalárica e três, dos 42 doentes com alterações retinianas, apresentaram sintomas visuais.

Os sintomas visuais agudos foram turvação visual, fotofobia e escotomas. Surgiram no início do tratamento e a medicação foi suspensa após um período de sete a quarenta dias, com uma média de 28 dias, não sendo reintroduzida.

Os 11 doentes com depósitos corneanos eram assintomáticos e o tratamento com difosfato de cloroquina foi mantido por um período de um a quatro anos, com uma média de 2,5 anos. Nesse período, as avaliações oftalmológicas periódicas não detectaram desenvolvimento de retinopatia.

As alterações de pigmentação retiniana sugestivas de retinopatia associada ao uso do difosfato de cloroquina – retinopatia antimalárica – diagnosticadas no exame de fundo de olho periódico, ocorreram em 42 doentes, conforme indicado nas **figuras 2, 3 e 4**.

Figura 2 - Alterações retinianas observadas em 42 dos 350 doentes em tratamento com difosfato de cloroquina

Figura 3 - Aumento da pigmentação da mácula no olho esquerdo de doente em tratamento com difosfato de cloroquina

Figura 4 - Aumento da pigmentação da mácula no olho direito de doente em tratamento com difosfato de cloroquina

Na vigência das alterações retinianas, suspendeu-se a medicação e os doentes foram encaminhados para exames oftalmológicos complementares. Em dez doentes que apresentaram alterações diagnosticadas durante o período da realização do estudo, foi feita a reavaliação por dois oftalmologistas ligados ao estudo.

Após a reavaliação oftalmológica, os 42 doentes foram reunidos em grupos de retinopatia antimalárica confirmada (nove doentes) e retinopatia antimalárica não confirmada (33 doentes), conforme indicado na **figura 5**.

A confirmação diagnóstica da retinopatia antimalárica foi dada quando observado persistência das alterações de pigmentação no fundo de olho após a suspensão do difosfato de cloroquina, associada ou não a alterações no campo visual e nos estudos eletrofisiológicos, demonstrando o caráter irreversível da retinopatia antimalárica. A retinopatia antimalárica não foi confirmada quando, após a suspensão da cloroquina, a reavaliação oftalmológica demonstrou que as alterações oculares haviam regredido ou os doentes tiveram novo diagnóstico.

Figura 5 - Evolução dos 42 doentes com alterações retinianas sugestivas de retinopatia antimalárica

Os nove doentes com diagnóstico confirmado de retinopatia antimalárica apresentavam alterações de pigmentação da retina bilaterais, e, dentre esses nove, três doentes apresentavam sintomas oculares que regrediram após a suspensão da droga. A caracterização clínica e os exames oculares pertinentes dos doentes com retinopatia antimalárica confirmada encontram-se na **tabela 6**.

A dose de difosfato de cloroquina no grupo dos doentes com retinopatia antimalárica confirmada variou entre 3,47 e 4,90 mg/kg/d, com uma média de 3,98 mg/kg/d (dp = 0,45mg/kg/d). A duração do tratamento diário variou entre 12 e 180 meses, com uma média de 49,3 meses (dp = 51,8 meses). A idade variou entre 24 e 57 anos, com média de 46,6 anos (dp = 10,3 anos) (**Tabela 6**).

Tabela 6- Descrição dos nove casos confirmados de retinopatia antimalárica

IDADE (anos)	SEXO	DIAGNÓSTICO	DOSE/ Kg/d	DURAÇÃO DO TTO	SINTOMAS	CAMPIMETRIA COMPUTADORIZADA	EOG / ERG
56	M	LECC	3,84	2 anos	–	...	resposta subnormal
48	F	LES	4,09	2 anos	–	Alterada	...
45	F	LECC	3,47	3 anos	fotofobia turvação visual	...	...
40	M	LECC	4,23	3 anos	fotofobia turvação visual	Alterada	...
45	F	LECC	3,73	3 anos	–	...	resposta subnormal
56	F	LECC	3,84	15 anos	–	Alterada	...
48	F	LECC	4,90	2 anos	escotomas	Alterada	...
57	F	LES	4,23	6 anos	–	...	...
24	M	LES	3,47	1 ano	–	...	...

LECC = lupus eritematoso cutâneo crônico
EOG = eletrooculograma
– = sintoma ausente

LES = lupus eritematoso sistêmico
ERG = eletrorretinograma
... = exames não realizados

A retinopatia antimalárica não foi confirmada em 33/42 doentes dos quais, em 27, houve desaparecimento das alterações de pigmentação. Em seis doentes, a reavaliação oftalmológica sugeriu novos diagnósticos; em quatro, atrofia macular senil e em dois, alterações retinianas secundárias a processo cicatricial devido à inflamação prévia não relacionada com a cloroquina (**figura 5**). A descrição dos 33 casos de retinopatia não confirmada encontra-se na **tabela 7**, e os doentes eram assintomáticos.

A dose de difosfato de cloroquina no grupo de doentes com retinopatia antimalárica não confirmada variou entre 2,98 e 6,94 mg/kg/d, com uma média de 3,89 mg/kg/d (dp = 0,74mg/kg/d). A duração do tratamento diário variou entre 12 e 120 meses, com uma média de 48,1 meses (dp = 25,3 meses). A idade variou entre vinte e 77 anos, com média de 48,3 anos (dp = 11,3 anos) (**tabela 7**).

Dois doentes, com diagnóstico posterior de atrofia macular senil, reintroduziram a medicação e não houve reaparecimento de alterações oftalmológicas sugestivas de retinopatia pela cloroquina durante o período de seguimento, que variou entre um e três anos, com média de dois anos.

Tabela 7 - Descrição dos 33 casos não confirmados de retinopatia antimalárica

IDADE/ SEXO	DIAGN.	DOSE DIÁRIA mg/kg/d	DURAÇÃO DO TTO	FUNDO DE OLHO	CAMPIMETRIA COMPUTAD.	ANGIO GRAFIA	EOG / ERG	OUTRO DIAG.
55 a / M	LECC	2,97	4 anos	Alt.pigm. OE	normal	normal	-	
47 a / M	LECC	3,73	4 anos	alt. pigm OD	normal	normal	normal	
41 a / F	LES	3,78	4 anos	alt. pigm. discreta AO	-	-	normal	
57 a / F	LECC	4,38	3 anos	alt. pigm.OE	-	-	-	
56 a / F	LES	3,47	2 anos	alt. pigm.AO alt brilho foveal	normal	-	normal	
51 a / F	LECC	3,84	1 ano	alt. pigm.OD	normal	-	normal	
57 a / F	LES	4,38	2 anos	alt. pigm. OE	normal	-	-	
55 a / F	LECC	6,94	10 anos	alt.pigm. discreta AO	normal	-	-	maculop.senil
44 a / F	LECC	4,38	5anos	alt.pigm. OE	-	-	-	
58 a / F	LES	3,62	3 anos	alt.pigm. discreta AO	-	-	-	maculop. senil
40 a / F	LECC	3,24	5 anos	alt.pigm.OE	-	-	-	
52 a / M	LES	3,3	3 anos	alt.pigm.AO	-	-	normal	maculop. senil
45 a / F	LECC	3,12	2 anos	alt.pigm.OD.	-	-	-	
69 a / F	LECC	3,84	3 anos	alt. pigm. discreta AO	-	-	-	maculop. Senil
47 a / F	LESA	3,73	3 anos	alt. pigm. discreta AO	normal	-	-	
45 a / F	LECC	3,73	1 ano e 6 m	alt.pigm.AO	-	-	-	Aspecto cicatricial
55 a / F	LES	3,78	2 anos	alt. pigm. discreta AO	normal	-	-	
66 a / F	LECC	3,78	4 anos	alt.pigm.AO	-	-	-	
39 a / F	LECC	3,37	5 anos	alt.pigm.OE	normal	-	normal	
20 a / F	LECC	4,16	2 anos	alt.pigm.OD.	-	-	-	
48 a / F	LECC	3,20	5 anos	alt. pigm discreta AO.	normal	-	normal	
42 a / F	LESA	3,84	6 anos	alt.pigm.OD.	normal	-	normal	
46 a / F	LES	3,62	6 anos	alt.pigm.AO	normal	-	normal	
27 a / F	LECC	3,33	3 anos	alt. pigm. discreta AO	normal	-	-	
36 a / F	LES	5,10	9 anos	alt.pigm.AO	normal	-	normal	
42 a / F	LECC	3,47	5 anos	alt.pigm.AO	normal	-	normal	
77 a / F	LECC	3,12	6 anos	alt.pigm.OD	normal	-	-	
61 a / F	LECC	4,31	3 anos	alt.pigm.AO	-	normal	-	Aspecto cicatricial
46 a / F	LECC	3,84	8 anos	alt. pigm. discreta AO	-	-	-	
54 a / F	LECC	4,80	4 anos	↓ brilho foveal	-	-	-	
39 a / F	LECC	4,23	4anos	alt.pigm.OD.	normal	-	normal	
37 a / F	LECC	3,84	1 a e 8 m	alt.pigm. OE	normal	-	normal	
45 a / F	LECC	4,80	4 anos	alt.pigm.OE	-	-	-	

LECC = lupus eritematoso cutâneo crônico
 LESA = lupus eritematoso cutâneo subagudo
 ERG = eletrorretinograma

LES = lupus eritematoso sistêmico
 EOG = eletrooculograma

Alterações do trato gastrointestinal

Sintomas gastrointestinais ocorreram em 35 doentes, sendo que em 15 deles foi necessário suspender o tratamento. Vinte e um doentes apresentaram epigastralgia; 13, náuseas e vômitos e um doente, diarreia. A suspensão do tratamento em 14 doentes decorreu de epigastralgia intensa, associada a náuseas e, em um caso, a diarreia profusa.

Alterações neuromusculares

O quadro gripal símile, com fadiga, mialgia, indisposição e mal-estar geral ocorreu em quatro doentes e dois suspenderam a medicação entre sete e 15 dias de tratamento, devido à intensidade dos sintomas. Nos outros dois doentes, os sintomas desapareceram espontaneamente no período de vinte dias, sem mudança no esquema terapêutico.

Ocorreu miopatia em um doente de 58 anos, com LECC, após três anos de tratamento com 250 mg/d de difosfato de cloroquina. Evoluiu com tetraparesia proximal, mais acentuada nos membros inferiores, ptose palpebral, disfagia e hiporreflexia, sendo feito o diagnóstico de quadro miastênico generalizado. Após seis meses da suspensão do difosfato de cloroquina, houve resolução do quadro.

A neuropatia ocorreu em um doente de 45 anos, com LES que, após nove anos de uso de difosfato de cloroquina 250 mg/d, evoluiu com

parestesias simétricas nos membros inferiores. O quadro desapareceu após três meses da descontinuação da terapêutica.

Cefaléia e alterações neuropsiquiátricas

Dos 350 doentes estudados, dez evoluíram com cefaléia, a maioria com quadro leve e transitório. Apenas dois doentes necessitaram suspender o tratamento devido à intensidade da cefaléia.

Sintomas neuropsiquiátricos do tipo agressividade, insônia e agitação, ocorreram em um doente com LECC dois dias após a introdução do difosfato de cloroquina, sendo suspensa a medicação após uma semana devido à intensidade dos sintomas. A reintrodução causou recidiva das alterações.

Não ocorreram episódios de convulsões, embora dois doentes apresentassem quadro epiléptico associado, em tratamento com anticonvulsivante (fenobarbital). Não foram diagnosticados casos de psicose.

5.6. EXPOSIÇÃO NO PERÍODO GESTACIONAL

Ao longo do tratamento com 250 mg/d de difosfato de cloroquina, nove doentes engravidaram e foram expostas à medicação durante o primeiro trimestre gestacional por um período variável de um a quatro

meses, com uma média de 2,6 meses. Frente ao diagnóstico de gravidez, houve interrupção do tratamento.

Não foram identificados casos de malformação fetal após avaliação por pediatras. A idade das crianças variou entre dois e dez anos, com uma média de 6,5 anos.

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Não se encontrou associação estatisticamente significativa ($p = 0,388$) entre a ocorrência de efeitos adversos e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina (tabela 8).

Tabela 8 - Relação entre a ocorrência de efeitos adversos e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina

EFEITOS ADVERSOS	DOSE (mg/kg/dia) NO ESQUEMA 1cp/dia			
	< 3,00	entre 3,00 e 3,50	entre 3,51 e 4,00	> 4,00
Ausentes	11 (61,1)	42 (70,0)	83 (59,3)	89 (67,4)
Presentes	7 (38,9)	18 (30,0)	57 (40,7)	43 (32,6)
Total	18 (100,0)	60 (100,0)	140 (100,0)	132 (100,0)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,388$

Não se encontrou associação estatisticamente significativa ($p = 0,351$) entre a ocorrência de alterações retinianas e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina (**tabela 9**).

Tabela 9 - Relação entre a ocorrência de alterações retinianas e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina

ALTERAÇÕES RETINIANAS	DOSE (mg/kg/dia) NO ESQUEMA 1cp/dia			
	< 3,00	entre 3,00 e 3,50	entre 3,51 e 4,00	> 4,00
Ausentes	17 (94,4)	49 (81,7)	124 (88,6)	118 (89,4)
Presentes	1 (5,6)	11 (18,3)	16 (11,4)	14 (10,6)
Total	18 (100,0)	60 (100,0)	140 (100,0)	132 (100,0)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,351$

Na avaliação da associação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina, nenhum teste estatístico pôde ser aplicado devido ao pequeno número de casos na categoria < 3,00 mg/kg/dia, apenas um caso (**tabela 10**).

Tabela 10 - Relação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina

RETINOPATIA ANTIMALÁRICA	DOSE (mg/kg/dia) NO ESQUEMA 1cp/dia			
	< 3,00	entre 3,00 e 3,50	entre 3,51 e 4,00	> 4,00
Não confirmada	1 (100,0)	9 (81,8)	13 (81,3)	10 (71,4)
Confirmada		2 (18,2)	3 (18,8)	4 (28,6)
Total	1 (100,0)	11 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)

Não se encontrou associação estatisticamente significativa ($p = 0,073$) entre a ocorrência de efeitos adversos e a idade dos doentes (**tabela 11**).

Tabela 11 - Relação entre a ocorrência de efeitos adversos e a idade dos doentes

EFEITOS ADVERSOS	IDADE (anos)	
	≤ 50	> 50
Ausentes	184 (66,7)	41 (55,4)
Presentes	92 (33,3)	33 (44,6)
Total	276 (100,0)	74 (100,0)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,073$

Encontrou-se associação estatisticamente significativa ($p = 0,004$) entre a ocorrência de alterações retinianas e a idade dos doentes (**tabela 12**).

No grupo de doentes com idade acima de cinquenta anos, 21,6% deles apresentaram alterações retinianas, proporção significativamente maior do que a encontrada no grupo de doentes com idade até cinquenta anos e que foi de 9,4%.

Tabela 12 - Relação entre a ocorrência de alterações retinianas e a idade dos doentes

ALTERAÇÕES RETINIANAS	IDADE (anos)	
	≤ 50	> 50
Ausentes	250 (90,6)	58 (78,4)
Presentes	26 (9,4)	16 (21,6)
Total	276 (100,0)	74 (100,0)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,004$ *

Não se encontrou associação estatisticamente significativa ($p = 0,740$) entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a idade dos doentes (tabela 13).

Tabela 13 - Relação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a idade dos doentes

RETINOPATIA ANTIMALÁRICA	IDADE (anos)	
	≤ 50	> 50
Não confirmada	20 (76,9)	13 (81,3)
Confirmada	6 (23,1)	3 (18,8)
Total	26 (100,0)	16 (100,0)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,740$

Não se encontrou associação estatisticamente significativa ($p = 0,603$) entre a ocorrência de efeitos adversos e o diagnóstico dos doentes (tabela 14).

Tabela 14 - Relação entre a ocorrência de efeitos adversos e o diagnóstico clínico dos doentes

EFEITOS ADVERSOS	DIAGNÓSTICO		
	LECC	LESA	LES
Ausentes	158 (65,0)	9 (52,9)	58 (64,4)
Presentes	85 (35,0)	8 (47,1)	32 (35,6)
Total	243 (100,0)	17 (100,0)	90 (100,0)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,603$

Não se encontrou associação estatisticamente significativa ($p = 0,751$) entre a ocorrência de alterações retinianas e o diagnóstico dos doentes (**tabela 15**).

Tabela 15 - Relação entre a ocorrência de alterações retinianas e o diagnóstico clínico dos doentes

ALTERAÇÕES RETINIANAS	DIAGNÓSTICO		
	LECC	LESA	LES
Ausentes	214 (88,1%)	15 (88,2%)	79 (87,8%)
Presentes	29 (11,9%)	2 (11,8%)	11 (12,2%)
Total	243 (100,0 %)	17 (100,0%)	90 (100,0%)

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,751$

Na avaliação da associação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e o diagnóstico dos doentes, nenhum teste estatístico pôde ser aplicado devido ao pequeno número de casos na LESA, ou seja, apenas dois casos (**tabela 16**).

Tabela 16 – Relação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e o diagnóstico clínico dos doentes

RETINOPATIA ANTIMALÁRICA	DIAGNÓSTICO		
	LECC	LESA	LES
Não confirmada	23 (79,3)	2 (100,0)	8 (72,7)
Confirmada	6 (20,7)		3 (27,3)
Total	29 (100,0)	2 (100,0)	11 (100,0)

6. DISCUSSÃO

Os antimaláricos são drogas efetivas e seguras utilizadas no tratamento de doenças dermatológicas e reumatológicas, nas doses de 250 mg/d para a cloroquina e 400 mg/d para a hidroxicloroquina (Isaacson *et al.*, 1982). No entanto, algumas formas de lupus eritematoso cutâneo, como as lesões discóides generalizadas, hipertróficas e lesões palmo-plantares, são menos responsivas, sendo muitas vezes indicado o uso de imunossupressores ou corticosteróides (Callen, 2001). O tabagismo também está associado a uma menor resposta terapêutica (Jewell, McCauliffe, 2000).

Os antimaláricos são bem tolerados na infância e, de acordo com Fox *et al.* (1982) e Ziering *et al.* (1993), devem ser empregados nas doses até 3,5 mg/kg/d de cloroquina ou até 6,5 mg/kg/d de hidroxicloroquina.

Tanto a cloroquina quanto a hidroxicloroquina desencadeiam inúmeras reações adversas e a principal preocupação é com a retinotoxicidade, que é mais associada com a cloroquina (Marmor *et al.*, 2002). Em casos de *overdose* pode ocorrer cardiotoxicidade aguda fatal (Riou *et al.*, 1988; Clemessy *et al.*, 1996; Yanturalli *et al.*, 2004).

O presente estudo procurou correlacionar a cloroquina e os efeitos adversos, oculares ou não, em 350 doentes de LE. A cloroquina não foi escolhida arbitrariamente e, sim, porque é fornecida gratuitamente pelo SUS (Meinao *et al.*, 1996).

Os efeitos adversos observados nos 350 doentes, ou relatados nos prontuários, estão na tabela 3, evidenciando-se um predomínio de queixas oculares (17,4%) e gastrointestinais (10%). A comparação com os dados encontrados na literatura está indicada na **tabela 17**.

Tabela 17 - Efeitos adversos associados ao uso de 250mg/d de cloroquina - Comparação com a literatura

EFEITOS ADVERSOS	Popert <i>et al.</i> 1961 N (%)	Avina-Zubieta <i>et al.</i> 1998 N (%)	Presente estudo 2004 N (%)
Total de doentes estudados	63	541	350
Oculares	1* (1,6)	63 (11,7)	61 (17,4)
depósitos corneanos	-	38 (7)	11 (3,1)
sintomas visuais agudos	-	21 (3,9)	8 (2,3)
alterações retinianas	-	2** (0,3)	42 *** (12)
Gastrointestinais	3 (4,8)	34 (6,3)	35 (10)
náusea/ vômitos	-	26 (4,8)	13 (3,7)
diarréia	-	5 (0,9)	1 (0,3)
dor abdominal	-	3 (0,6)	21 (6,0)
Dermatológicos	2 (3,1)	25 (4,6)	12 (3,4)
rash	2	23 (4,3)	7 (2,0)
clareamento de cabelos	-	2 (0,4)	-
pigmentação cutânea	-	-	4 (1,4)
exacerbação de psoríase	-	-	1 (0,3)
prurido	-	-	-
Sintomas neuromusculares	-	6 (1,1)	6 (1,7)
quadro-gripal-símile	-	-	4 (1,1)
miopatia	-	6 (1,1)	1 (0,3)
neuropatia	-	-	1 (0,3)
Cefaléia	-	7 (1,3)	10(2,9)
Pesadelos	-	4 (0,7)	-
Convulsão	-	-	-
Sintomas neuropsiquiátricos	1 (1,6)	-	1 (0,3)
Hematológicos	-	-	-
leucopenia grave	-	-	-
trombocitopenia	-	-	-
Não relatados	1 (1,6)	-	1 (0,3)
Total	8 (12,7)	153 (28,4)	125 (35,7)

* Diagnóstico de catarata

** Apenas um caso com diagnóstico confirmado de retinopatia antimalárica

*** Apenas nove casos com diagnóstico confirmado de retinopatia antimalárica

Um resultado que chama a atenção, por apresentar extrema discordância com a literatura, diz respeito às alterações retinianas, fato que será discutido posteriormente. Houve também discrepância quanto às alterações do trato gastrointestinal. Como, neste trabalho, todos os doentes foram examinados, na análise do prontuário não havia, muitas vezes, menção dos efeitos adversos gastrointestinais transitórios que ocorreram em 20 (5,7%) dos 35 casos referidos quando do exame clínico.

As alterações gastrointestinais foram intensas em 15 doentes que suspenderam o tratamento; mas não foi tentada a reintrodução da droga em menores doses, o que possibilitaria a adaptação, conforme sugere Wallace (1994) que orienta a suspensão por 72 horas, com a reintrodução de 50% da dose inicial após esse período.

Apenas quatro dos 350 doentes (1,1%) apresentaram distúrbio de pigmentação cutânea. Conforme a literatura, a sua incidência pode variar de 0,4% (Aviña-Zubieta *et al.*, 1998) a 20% (Wallace, 1994). A baixa incidência verificada neste estudo poderia decorrer de dois fatores. Primeiro, todos os doentes usaram 250 mg/d de difosfato de cloroquina, ou 125 mg/d no caso das crianças, e nenhum fez uso associado de outro antimalárico e, conforme relatado por Wallace (1994) e Tuffanelli *et al.* (1963), as maiores incidências de alterações pigmentares ocorrem com doses superiores a 250 mg/dia de cloroquina ou com uso associado de dois ou mais antimaláricos. Segundo, 33% dos doentes foram examinados anos após a suspensão da medicação e a verificação desse efeito adverso baseou-se apenas nos dados

encontrados no prontuário médico, o que poderia falsear o número real de doentes com distúrbios de pigmentação.

A análise retrospectiva dos prontuários e o exame dos doentes demonstraram que a pigmentação foi associada a tratamentos prolongados, com uma média de quatro anos. Houve regressão lenta da pigmentação em dois doentes que suspenderam a medicação, conforme é descrito na literatura (Tuffanelli *et al.*, 1963; Isaacson *et al.*, 1982). A pigmentação ocorreu na região anterior dos antebraços, face e unhas, diferindo da literatura por não apresentar envolvimento da região pré-tibial e de mucosa (Tuffanelli *et al.*, 1963). A pigmentação da mucosa oral, que caracteristicamente envolve o palato duro com uma nítida demarcação com o palato mole, não foi encontrada neste trabalho (Veraldi *et al.*, 1992).

Também não se observou alteração de pigmentação da raiz dos cabelos, sobrancelhas e cílios, ressaltando-se que essa alteração também é associada ao uso de doses superiores a 250mg/d de cloroquina (Dall, Keane, 1959).

Sete dos 350 doentes (2%) apresentaram lesões cutâneas logo após a introdução do difosfato de cloroquina, com regressão completa após a suspensão da medicação. No único doente do estudo que, após resolução do *rash* papuloeritematoso generalizado, foi reintroduzido o antimalárico, optou-se pela hidroxicloroquina, sem recorrência do quadro, o que difere do constatado por Pelle e Callen (2002) que descrevem que metade dos doentes com reações adversas cutâneas à cloroquina podem também reagir à hidroxicloroquina e vice-versa.

No único doente com eritrodermia não foi possível confirmar a observação feita por Goldman e Preston (1957), os quais afirmam que a manutenção da cloroquina após o desenvolvimento de *rash* maculopapular persistente aumenta o risco de evolução para eritrodermia grave. Não foi possível caracterizar precisamente a evolução da alteração dermatológica do doente em questão.

Apenas um doente do estudo tinha diagnóstico de lupus eritematoso e psoríase associada e, nele, houve exacerbação clínica da psoríase após a introdução da cloroquina e melhora após a suspensão da medicação. Não há consenso na literatura quanto à exacerbação de psoríase pré-existente pelos antimaláricos, com vários autores relatando piora da psoríase com o uso da cloroquina (Olsen, 1981; Abel *et al.*, 1986; Mallet, Pye, 1989; Vestey, Savin, 1992) e autores que não confirmam essas observações (Kufflik, 1980; Gladman *et al.*, 1992).

Nenhum doente desenvolveu prurido, fato que diverge da literatura que o descreve como um efeito adverso cutâneo comum associado à cloroquina (Sowunmi *et al.*, 1989). Deve-se ressaltar, entretanto, que o prurido está associado principalmente ao uso da cloroquina no tratamento da malária, cujo esquema terapêutico utiliza maiores doses por curto período. Sowunmi *et al.* (1989) relatam prurido em 14% dos doentes tratados para malária com 25mg/ kg de cloroquina por três dias. Também não ocorreram casos de despigmentação cutânea semelhante ao vitiligo que, segundo Martin-Garcia *et al.* (2003), representa um raro efeito adverso da cloroquina.

Não se identificou nenhum caso de cardiotoxicidade associada ao difosfato de cloroquina nos doentes estudados; porém, não se realizou nenhuma avaliação cardiológica de rotina nos doentes sem suspeita de doença cardíaca. Distúrbio de condução assintomático pode não ter sido detectado, conforme verificado por Godeau *et al.* (1981) ao realizarem extenso estudo eletrocardiográfico em 112 doentes com lupus eritematoso, sem evidência de doença cardíaca prévia, identificando quatro casos de bloqueio atrioventricular completo, associados ao tratamento com antimaláricos.

Também não se identificou, neste estudo, nenhuma alteração hematológica associada ao uso crônico da cloroquina. Deve-se ressaltar que a incidência de efeitos adversos hematológicos com a cloroquina é considerada rara, principalmente com o uso de 250 mg/d (Nagaratnam *et al.*, 1978; Don *et al.*, 1987).

Apenas um dos 350 doentes (0,3%) desenvolveu sintomas psiquiátricos, com irritabilidade, nervosismo e insônia, reversíveis com a suspensão da droga, conforme é descrito por Rockwell (1968).

Não ocorreram convulsões, apesar de dois doentes apresentarem epilepsia em tratamento. Adamolekun (1993) e Malcangi *et al.* (2000) relatam convulsões tônico-clônicas com o uso da cloroquina nas doses habituais, sugerindo cautela na sua indicação para doentes com epilepsia.

No único caso de miopatia encontrado neste trabalho, o quadro clínico foi de miastenia e houve resolução lenta e progressiva dos sintomas após seis meses da suspensão do difosfato de cloroquina, o que vai de

acordo com a descrição de Melinda *et al.* (1987). A eletroneuromiografia evidenciou polineuropatia sensitivo-motora com desmielinização leve, fato já demonstrado por Estes *et al.* (1987), que relatam o envolvimento associado de nervos periféricos, com vários graus de desmielinização e lesão axonal associados. Não foi realizado biópsia muscular, não podendo ser demonstrado as alterações características de miopatia vacuolar secundária aos antimaláricos, descritas por Aviña-Zubieta *et al.* (1995). A comparação com os casos semelhantes descritos na literatura encontra-se na **tabela 18**.

Tabela 18 – Comparação do nosso caso de miastenia associado ao difosfato de cloroquina com os encontrados na literatura

AUTOR	IDADE / SEXO	DOENÇA DE BASE	TRATAMENTO E DURAÇÃO ANTES DO INÍCIO DOS SINTOMAS	SINTOMAS NEUROLÓGICOS	RESOLUÇÃO APÓS SUSPENSÃO
Eadie e Ferrier (1966)	54 a / F	Espondilose Lombar	Cloroquina 250 a 750mg/d 6 meses	diplopia fraqueza proximal	4 meses
Sghirlanzoni <i>et al.</i> (1988)	18 a / F	LES	Cloroquina 500 mg/d 7 semanas	diplopia, ptose palpebral disfagia, fraqueza proximal	6 meses
Robberecht <i>et al.</i> (1989)	39 a / M	Mucínose reticular eritematosa	Cloroquina 250mg/d 1 semana	diplopia, fraqueza muscular	1 semana
Bleecker <i>et al.</i> (1991)	55 a / F	Malária	Cloroquina intermitente 21 anos	diplopia	Persistente
Presente estudo (2004)	58 a / F	LECC	Cloroquina 250mg/d 3 anos	diplopia, ptose palpebral, disfagia, fraqueza MMII	6 meses

LES = lupus eritematoso sistêmico

LECC = lupus eritematoso cutâneo crônico

Neste estudo, no único caso sugestivo de neuropatia, o doente apresentou parestesias no terço distal dos membros inferiores após nove anos de uso de difosfato de cloroquina para tratamento de LES. Com a suspensão da droga, houve resolução espontânea dos sintomas em três meses. Segundo Argov e Mastalgia (1979), a neuropatia desencadeada pela cloroquina manifesta-se através de neuropatia puramente sensitiva ou, com maior frequência, como neuropatia mista sensitivo-motora, com manifestações sensitivas frequentemente precedendo as alterações motoras, atingindo inicialmente os membros inferiores. Saleh e Seidman (2003) consideram a presença isolada de parestesias de difícil avaliação, porém sugerem distúrbio da função nervosa sensorial.

Na avaliação oftalmológica periódica de controle dos 350 doentes tratados com 250 mg/d de difosfato de cloroquina, com exceção de duas crianças que usaram 125 mg/d, 42 doentes (12%) apresentaram alterações no fundo de olho inicialmente sugestivas de retinopatia antimalárica, com indicação para suspensão da droga; entretanto, após reavaliação oftalmológica, somente nove doentes (2,6%) tiveram confirmado o diagnóstico de retinopatia antimalárica. A incidência de 2,6% de retinopatia antimalárica está de acordo com os dados da revisão da literatura, os quais mostram que a incidência de retinopatia diminuiu nos últimos anos, com taxas variáveis entre 0,3 e 2,4 % com o uso de 250mg/d de cloroquina (Elman *et al.* 1976; Avina-Zubieta *et al.* ,1998; Ikehara *et al.*, 2001). As altas incidências anteriormente descritas estavam associadas ao uso de doses

acima de 250mg/d. A comparação dos nossos resultados com os descritos na literatura encontra-se na **tabela 19**.

Tabela 19 - Comparação dos nossos achados de retinopatia antimalárica com os encontrados na literatura

AUTOR	TOTAL DE DOENTES ESTUDADOS	DOSE DE CLOROQUINA	RETINOPATIA ANTIMALÁRICA
Presente estudo 2004	350	250mg/d	9 (2,6%) 12% alt. do EPR
Ikehara <i>et al.</i> 2001	165	250mg/d	4 (2,4%)
Avina-Zubieta <i>et al.</i> 1998	541	250mg/d	2 (0,3%)
Finbloom <i>et al.</i> 1985	31	250 a 500mg/d	6 (19%)
Elman <i>et al.</i> 1976	270	250mg/d	1 (0,4%) 25% alt. do EPR
Henkind <i>et al.</i> 1964	39	500mg/d	12 (30%)

Alt. do EPR = alterações do epitélio pigmentar retiniano

Entre os doentes com retinopatia antimalárica estudados, não ocorreram casos de alterações tardias e irreversíveis do tipo *bull-eye*, nem comprometimento visual grave ou cegueira; os sintomas visuais, turvação visual, escotomas e fotofobia desapareceram com a suspensão do difosfato de cloroquina, o que está relacionado com dados da literatura que considera o uso de 250 mg/d de cloroquina relativamente seguro (Marmor *et al.*, 2002).

Deve-se ressaltar que o encontro de 12% de alterações retinianas, inicialmente sugestivas de retinopatia secundária ao uso do difosfato de cloroquina, as quais induziram a suspensão do tratamento, foi considerado

alto, e, numa segunda avaliação ocular, demonstrou-se que, em 9,4% dos doentes, as alterações retinianas não foram atribuídas ao antimalárico. Tal fato poderia ser explicado através de algumas observações. Primeiro, houve valorização de alterações de pigmentação do fundo de olho unilaterais e discretas, o que não coincide com a orientação de vários autores que as consideram insuficientes para a configuração de um quadro ocular de toxicidade pelo antimalárico (Bernstein, 1992; Easterbrook, Bernstein, 1997; Marmor *et al.*, 2002). Outros fatores de erro poderiam ser atribuídos à falta de padronização da avaliação oftalmológica, ao fato do diagnóstico da lesão sugestiva de retinopatia antimalárica ter sido feito exclusivamente através análise do fundo de olho e à dificuldade de distinção entre as alterações decorrentes do processo de envelhecimento – atrofia macular senil – e as alterações precoces da retinopatia antimalárica.

Constatou-se uma tendência à valorização de alterações pigmentares retinianas inespecíficas, o que vai de encontro à orientação de vários autores. Easterbrook (1999b) não valoriza alterações pigmentares precoces e, apesar de descrever a lesão *bull-eye* como característica de casos avançados, diagnostica retinopatia apenas quando detecta anormalidades bilaterais e permanentes no campo visual, confirmadas por dois diferentes testes de campo visual. O autor ressalta que nem sempre existe boa correlação entre a aparência da mácula e as alterações de campo visual, encontrando doentes com diagnóstico de retinopatia e máculas aparentemente normais.

Bernstein (1992) sugere que não se deve indicar a suspensão do antimalárico mesmo após a identificação de alterações de pigmentação da mácula. Preferencialmente, o doente deve ser reencaminhado para avaliação oftalmológica especializada para confirmação da toxicidade. Vários autores relatam o achado de alterações de pigmentação retiniana num exame e o achado de mácula normal numa nova avaliação, após algumas semanas (Issacson *et al.*, 1982; Rynes, 1997).

Levy *et al.*, em 1997, estudando retrospectivamente 1207 doentes em tratamento com hidroxicloroquina, identificaram 21 possíveis casos de retinopatia antimalárica. Após reavaliação por cinco oftalmologistas, dentre os quais, três especialistas em retina, foram identificados cinco doentes com provável toxicidade (5/1027; 0,4%) e apenas um doente com toxicidade confirmada (1/1027; 0,08%). Os autores ressaltam a tendência dos oftalmologistas a diagnosticarem qualquer lesão sugestiva em doentes em tratamento antimalárico como sendo toxicidade pela droga, gerando muitas vezes suspensões desnecessárias da medicação. Tal fato foi também observado no presente estudo, em que 33/350 doentes (9,4%) suspenderam o difosfato de cloroquina por alterações de pigmentação retiniana não confirmadas posteriormente como retinopatia antimalárica.

Deve-se ressaltar ainda que alterações de pigmentação da retina, semelhantes às encontradas com o uso de antimaláricos, são descritas em indivíduos entre cinquenta e sessenta anos em consequência de atrofia macular senil, em doentes com vasculite retiniana decorrente do lúpus eritematoso sistêmico e em doentes com artrite reumatóide que nunca

receberam antimaláricos (Scherbel *et al.*, 1965; Koranda, 1981). A atrofia macular senil inicia-se após os cinqüenta anos e pode ser observada em até 30% de indivíduos saudáveis após os 65 anos de idade (Kornzweig, 1965).

Em nosso estudo, as alterações retinianas mostraram diferença estatisticamente significativa quando do agrupamento dos doentes conforme a faixa etária acima e abaixo de cinqüenta anos. Encontrou-se associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de alterações retinianas e a idade dos doentes ($p = 0,004$). No grupo de doentes com idade acima de cinqüenta anos, 21,6% apresentaram alterações retinianas, contra apenas 9,4% dos doentes com idade até cinqüenta anos.

Esse fato provavelmente decorreu da dificuldade na distinção entre alterações de pigmentação retiniana iniciais decorrentes do uso de antimaláricos e alterações decorrentes do processo de envelhecimento, conforme descrito por Scherbel *et al.* (1965). Fato confirmado em quatro doentes do nosso estudo, que tiveram diagnóstico posterior de degeneração macular senil após reavaliação pelo grupo de retina da oftalmologia.

Elman *et al.* (1976) estudando 270 doentes com artrite reumatóide em uso de cloroquina encontraram alterações de pigmentação da mácula em 25% dos doentes, com uma frequência aumentada nos indivíduos acima de cinqüenta anos, demonstrando que o controle nos doentes idosos é mais difícil. Os autores diagnosticaram apenas 1 caso de retinopatia antimalárica (0,4%), com lesão tipo *bull eye*, e não consideraram as alterações maculares contraindicação para o uso da cloroquina.

Analizando nossos resultados, dentre os 27 doentes que evoluíram com desaparecimento das alterações de pigmentação retinianas após a suspensão do difosfato de cloroquina, deveria-se excluir as alterações discretas (9 casos), unilaterais (13 casos) e de alteração isolada de brilho foveal (1 caso), que segundo a literatura são insuficientes para configurar toxicidade antimalárica (Bernstein, 1992; Easterbrook, Bernstein, 1997; Marmor *et al.*, 2002). Os 4 casos restantes (1,1%) poderiam ser classificados no estágio de pré-maculopatia, de acordo com Percival e Behrman (1969) e Brinkley (1970) que consideram esse estágio como uma alteração precoce e reversível de toxicidade antimalárica, não sendo considerado suficiente para caracterizar retinopatia antimalárica.

Não se pôde estabelecer correlação estatisticamente significativa entre os casos de retinopatia antimalárica confirmados e a dose diária usada de difosfato de cloroquina devido ao pequeno número de casos, entretanto, ocorreram casos de retinopatia com doses entre 3 e 4 mg/kg/d, conforme já relatado na literatura (Araiza-Casillas *et al.*, 2004). Dos nove casos de retinopatia antimalárica, cinco utilizaram entre 3 e 4 mg/kg/d de difosfato de cloroquina e quatro, doses superiores a 4 mg/kg/d. Marmor *et al.* (2002) sugerem uso de doses de cloroquina inferiores a 3 mg/kg/d.

A duração total do tratamento antimalárico não pôde ser correlacionada estatisticamente com o desenvolvimento de efeitos adversos, devido a dificuldade para o cálculo preciso da dose total, visto que, o esquema terapêutico de manutenção incluía períodos mal delimitados de uso em dias alternados ou duas vezes por semana.

O diagnóstico clínico dos doentes não influenciou o desenvolvimento de alterações retinianas, não ocorrendo diferença estatisticamente significativa quando do agrupamento dos doentes em três diferentes grupos, LECC, LESA e LES. A avaliação estatística da relação entre a retinopatia antimalárica e o diagnóstico clínico não pôde ser realizada devido ao pequeno número de casos. Puavilai *et al.* (1999), estudando 155 doentes em tratamento com cloroquina, observaram que a incidência de retinopatia não variou entre os doentes com lúpus eritematoso discóide, LES e artrite reumatóide.

Não ocorreram casos de hepatopatia ou nefropatia lúpica que comprometessem a função hepática ou renal. Dessa forma, não pôde ser feita a correlação com o desenvolvimento de retinopatia, conforme sugerem Marmor *et al.* (2002) que consideram a presença de doença hepática ou renal como fator de risco para a retinopatia antimalárica.

A deposição de sais de cloroquina na córnea, descrita por Hobbs e Calnan em 1958, foi detectada em 11 dos 350 doentes estudados (3,1%), numa percentagem muito aquém da citada na literatura. Hobbs e Calnan (1958) citam-na para um total de 30 a 70% dos doentes e Easterbrook (1990), para um total de 95%.

No presente trabalho, nenhum dos 11 doentes com depósitos corneanos apresentou sintomas oculares, o que está de acordo com a literatura que relata sintomas oculares em menos de 1% dos doentes com queratopatia (Easterbrook, 1990).

Os nossos resultados não mostraram correlação entre depósitos corneanos e retinopatia, não havendo indicação para a suspensão do tratamento. Após o aparecimento das alterações corneanas, os doentes foram seguidos por um período médio de 2,5 anos, sem o aparecimento de alterações retinianas sugestivas de retinopatia antimalárica, o que descreve a literatura. Easterbrook (1990), Bernstein (1992) e Marmor *et al.* (2002) não consideram os depósitos corneanos uma indicação para a suspensão da cloroquina.

Dos 350 doentes, oito (2,3%) apresentaram sintomas visuais no início do tratamento, incluindo turvação visual, diplopia, fotofobia e escotomas. A medicação foi suspensa, embora a literatura descreva esses sintomas como transitórios, com tendência à regressão com a continuação do tratamento ou com a redução da dose (Van Beek, Piette, 2001).

No nosso estudo, a suspensão do difosfato de cloroquina devido a efeito adverso ocorreu em 22,9%, sendo principalmente devido a alterações oculares em 14,3% e a alterações do trato gastrointestinal em 4,3%. Aviña-Zubieta *et al.* (1998) documentaram 28% de efeitos adversos com uso de 250 mg/d de difosfato de cloroquina e, em 18%, a necessidade de suspensão da droga. Esses autores, entretanto, não especificaram quais os efeitos adversos responsáveis pela suspensão. Verifica-se uma maior indicação de suspensão da droga no nosso estudo devido à valorização de alterações oculares inespecíficas que ocorreram em 9,4%, conforme já discutido.

A periodicidade dos controles oftalmológicos realizados nos doentes estudados foi, em média, de 10,5 meses. A realização de exames mais detalhados foi indicada quando do diagnóstico de alguma alteração sugestiva de retinopatia no exame de fundo de olho. Não se verificou nenhum caso grave de retinopatia antimalárica, demonstrando que um controle anual é capaz de detectar alterações precoces, conforme sugerido na literatura (Easterbrook, 1999b; Marmor *et al.*, 2002).

Nove doentes do presente estudo apresentaram, comprovadamente, exposição à cloroquina durante o primeiro trimestre da gravidez, sendo que em nenhuma delas se verificou alteração congênita nas crianças. Tal fato está em concordância com a literatura que, atualmente, libera o uso dos antimaláricos durante a gestação (Taylor, White, 2004; Borba *et al.*, 2004). Não houve reintrodução do difosfato de cloroquina após o parto e, conseqüentemente, evitou-se a exposição da criança ao difosfato de cloroquina durante a amamentação, procedendo-se de acordo com a literatura que considera controverso seu uso nesse período (Borden, Parke, 2001; LaDucca, Gaspari, 2003; Taylor, White, 2004).

7. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

1. A ocorrência de efeitos adversos desencadeados pela medicação nos 350 doentes estudados foi de 35,7%, em ordem decrescente: alterações oculares, gastrointestinais, dermatológicas, neuromusculares e psiquiátricas. Não ocorreram alterações cardiológicas e hematológicas.
2. As alterações de pigmentação da retina, inicialmente sugestivas de retinopatia antimalárica, ocorreram em 12% dos doentes, sendo confirmada a retinopatia antimalárica em apenas 2,6% dos doentes. Não ocorreram casos de retinopatia antimalárica avançada, com lesão tipo *bull eye*.
3. A análise estatística permitiu concluir que não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de efeitos adversos e alterações retinianas com a dose diária por quilo de difosfato de cloroquina e o tipo clínico de lupus eritematoso.

-
4. A análise estatística mostrou que em doentes acima de cinquenta anos houve um número maior de alterações retinianas, estatisticamente significativo, quando comparado ao grupo abaixo de cinquenta anos.
 5. O controle oftalmológico anual foi eficaz no acompanhamento dos doentes. O seguimento oftalmológico dos doentes acima de cinquenta anos exigiu maior cuidado pela dificuldade em diferenciar alterações precoces da retinopatia antimalárica daquelas decorrentes da atrofia macular senil.
 6. O uso de difosfato de cloroquina foi seguro no tratamento de gestantes no primeiro trimestre gestacional, não ocorrendo casos de malformação fetal.

8. ANEXOS

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.10.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **803/04**, intitulado: "Estudo da segurança do uso de difosfato de cloroquina em 340 doentes de lupus eritematoso" apresentado pelo Departamento de DERMATOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Solicitamos ao pesquisador encaminhar a esta Comissão cópia do questionário que será aplicado aos pacientes.

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Maria Aparecida Constantino Vilela**

Pesquisador(a) Executante: **Dra. Maria Raquel Nogueira Cavalcante Ponchet**

CAPPesq, 27 de Outubro de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO-BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I-DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

- 1. NOME DO PACIENTE**.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :..... **SEXO** : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO..... **Nº** **APTO**:.....
BAIRRO:..... **CIDADE**
CEP:..... **TELEFONE**:DDD(.....)
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL**
NATUREZA(grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... **SEXO**:M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:...../...../.....
ENDEREÇO:..... **Nº** **APTO**:.....
BAIRRO:..... **CIDADE**:.....
CEP:..... **TELEFONE**:DDD (.....).....

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**

ESTUDO DA SEGURANÇA DO USO DE DIFOSFATO DE CLOROQUINA EM 350 DOENTES DE LUPUS ERYTEMATOSO

PESQUISADOR: Maria Aparecida Constantino Vilela

CARGO/FUNÇÃO: Diretora de Serviço de Dermatologia Especializada

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : 11560

UNIDADE DO HCFMUSP: Dermatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ANO

III-REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Esse estudo será feito com pacientes de lupus eritematoso acompanhados no ambulatório de colagenoses do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que estão tomando ou tomaram difosfato de cloroquina por pelo menos 1 ano. Verificaremos quantos pacientes apresentaram algum efeito colateral, ou seja, sentiram alguma coisa diferente que pudesse ser do uso do remédio.

Esse remédio é usado na maioria dos doentes com lupus eritematoso. O objetivo desse estudo não é testar nenhum remédio novo porque a cloroquina já é usada há mais de 40 anos para tratamento de pacientes com lupus eritematoso. Desejamos apenas saber quantos pacientes sentem alguma coisa anormal quando usam o remédio.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Os pacientes que aceitarem participar desse estudo terão que responder algumas perguntas simples e deixar que se examine o seu prontuário. No seu prontuário os médicos anotam tudo que o Sr(a) fala que sentiu durante as consultas e através dele vamos encontrar a maioria das informações para o estudo.

Como a cloroquina já foi ou está sendo usada para o seu tratamento, a maior parte das informações serão do seu prontuário e o Sr(a) só terá que responder algumas perguntas como: Qual o seu peso e altura? Você sentiu alguma coisa ao começar o tratamento com a cloroquina ? O que? O Sr(a) poderia explicar o que sentiu ?

3. desconfortos e riscos esperados

A cloroquina pode causar dor no estômago, enjôo , vômitos e mal estar no começo do tratamento. Durante o tratamento, a cloroquina pode prejudicar a visão, por isso todos os pacientes que estão tomando esse remédio são também examinados por oftalmologistas que são médicos que estudam os olhos e a visão. Mais raramente, a cloroquina pode causar mudança na cor da pele e cabelos, fraqueza, irritação e problemas no coração.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Os pacientes que aceitarem participar do estudo terão mais um médico, além daqueles que os atendem na consulta, preocupado com o seu bem estar.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Os pacientes somente terão que fazer algum exame se necessário e indicado pelo médico que o acompanha no tratamento do lupus eritematoso

IV-ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Durante o estudo todos os pacientes podem procurar à Dra Maria Raquel ou Dra Cida, no ambulatório de Dermatologia às quartas feiras à tarde para tirarem alguma dúvida ou avisarem se estiverem sentindo alguma coisa diferente.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Se o Sr (a) desejar retirar a sua permissão a qualquer momento isso não lhe causará nenhum problema, e o Sr (a) poderá continuar normalmente seu acompanhamento no grupo da Dermatologia.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Nos resultados do estudo, em nenhum momento se falará o nome de nenhum paciente, sendo segredo todas as informações obtidas.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Caso o Sr(a) sinta alguma coisa quando estiver tomando a cloroquina, o Sr(a) deverá procurar o ambulatório de Dermatologia numa quarta feira à tarde, das 12:30 às 14:30, e falar com a Dra Maria Raquel ou Dra Cida. O Sr(a) será avaliado e terá toda assistência médica necessária.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Por ser a cloroquina um remédio que já é usado nos pacientes com lupus eritematoso não ocorrerá nenhum problema novo aos pacientes.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra Maria Raquel Nogueira Cavalcante Ponchet

Rua Pedroso Alvarenga 810/apto 102 Itaim Bibi

Telefone:3167-4192 Celular :9292-6200

Ou Dra Maria Aparecida Constantino Vilela (Dra Cida)

Contato no Ambulatório de Colagenoses da Dermatologia do Hospital das Clínicas, todas as quartas-feiras,no período da tarde das 12:30 às 14:30

VI-CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal
(carimbo ou nome Legível)

assinatura do pesquisador

ANEXO 2 – FICHA DE DADOS**PROTOCOLO 1**

Identificação: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Peso : _____

Diagnóstico:

LECC discóide localizada

LESA

discóide generalizada

LE Agudo

verrucosa

paniculite

túmido

LES (nefrite ou hepatopatia)

Tempo de tratamento total com a cloroquina: _____

Dose utilizada : _____ Tempo de uso : _____

_____ Tempo de uso : _____

Seguimento oftalmológico(periodicidade): _____

Efeitos adversos :

☐ Oculares _____☐ Cutâneos _____☐ Neuromusculares _____☐ Trato gastrointestinal _____☐ Outros _____

Suspensão do tratamento: _____

Alterações Oftalmológicas: _____

Sintomas Oftalmológicos :

☐ Fotofobia☐ Diplopia☐ Embaçamento visual☐ Diminuição da acuidade visual☐ Cegueira noturna☐ Escotomas

Exposição durante o primeiro trimestre gestacional: _____

Doenças associadas: _____

9. REFERÊNCIAS*

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação;2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15:1007-22.

Adamolekun K. Epileptogenic potential of antimalarial drugs. *West Afr J Med*. 1993;12:231-2.

Alving AS, Eichelberger L, Craige B, Jones R, Whorton CM, Pulman TN. Studies on the chronic toxicity of chloroquine. *J Clin Invest*. 1948;27:60-5.

Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*. 2004;13:119-24.

Argov Z, Mastalgia FL. Drug-induced peripheral neuropathies. *BMJ*. 1979;1:663-6.

Augustijns P, Verbeke N. Stereoselective pharmacokinetic properties of chloroquine and desethylchloroquine in humans. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24:259-69.

Aviña-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazor ME, Russel AS. Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Rheumatol*. 1995;34:166-70.

Aviña-Zubieta JA, Rodriguez GG, Newman S, Almazor MES, Russell AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 1998;57:582-7.

Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*. 1999;81:221-3.

Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM, Dixit VM, Nickoloff BJ. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet*. 1991;337:211-4.

Benyen AC. Can chloroquine be of value in the treatment of hypercholesterolemia? *Artery*. 1986;13:340-51.

Bernstein HN, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1964;71:238-45.

Bernstein HN. Chloroquine ocular toxicity. *Surv Ophthalmol*. 1967;12:415-47.

Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (plaquenil). *South Med J*. 1992;85:274-9.

Bertrand E, Cloitre B, Ticolat R. Antiaggregation action of chloroquine. *Med Trop* 1990;50:143-6.

Beutler E. The hemolytic effect of primaquine and related compounds: A review. *Blood*. 1959;14:103-39.

Bevan AP, Krook A, Tikerpake J, Seabright PJ, Siddle K, Smith GD. Chloroquine extends the lifetime of the activated insulin receptor complex in endosomes. *J Biol Chem*. 1997;272:26833-40.

Bleecker J, Reuck J, Quatacker J, Meire F. Persisting chloroquine-induced myasthenia ? *Acta Clin Belg*. 1991;46:401 – 6.

Blyth C, Lane C. Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary ? *BMJ*. 1998;316:716-7.

Borba EF, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:780-5.

Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KAM, Bertola C, Pedalini MEB, Lorenzi MC, Bonfá E. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus*. 2004;13:223-7.

Borden MB, Parke AL. Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. Use in pregnancy. *Drug Saf*. 2001;24:1055-63.

Brinkley JR, Dubois EL, Ryan SJ. Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. *Am J Ophthalmol*. 1979;88:1-11.

Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: Screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:649-56.

Burns RP. Delayed onset of chloroquine retinopathy. *N Engl J Med*. 1966;275:693-6.

Cahn MM, Levy EJ, Shaffer B. Polymorphous light eruption: Effect of chloroquine phosphate in modifying reactions to ultraviolet light. *J Invest Dermatol*. 1956;26:201-7.

Callen JP. Therapy of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2001;14:61-9.

Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*. 1957;57:451-3.

Cervera A, Espinosa G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:301-4.

Chou SM, Estes ML, Mitsumoto H, Wilbourn AJ. Curvilinear body formation and chloroquine myopathy. *Neurology*. 1984;34(suppl.1):290

Christiansen JV, Nielsen JP. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine: results and relapses during a long observation. *Br J Dermatol*. 1956;68:73-87.

Christiansen JV, Nielsen JP. Treatment of lupus erythematosus with chloroquine: therapeutic results and a comparison of the value of chloroquine and mepacrine. *Br J Dermatol*. 1957;69:157-68.

Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C. Treatment of acute chloroquine poisoning: A 5-year experience. *Crit Care Med*. 1996;24:1189-95.

Cohen SN, Yielding KL. Stabilization of the structure of native DNA by chloroquine and observations on the nature of the chloroquine-DNA complex. *Arthritis Rheum*. 1963;6:767.

Cornbleet T. Discoid lupus erythematosus treated with plaquenil. *Arch Dermatol*. 1956a;73:572-5.

Cornbleet T. Preliminary and short report. Action of synthetic antimalarial drugs on psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1956b;26:435-7.

Cruz DD. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? *Lupus*. 2001;10:148-51.

Dall JLC, Keane JA. Disturbances of pigmentation with chloroquine. *BMJ*. 1959;5:1387-9.

Don PC, Kahn TA, Bickers DR. Chloroquine-induced neutropenia in a patient with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:629-30.

Drew JF. Concerning the side effects of antimalarial drugs used in the extended treatment of rheumatic diseases. *Med J Aust*. 1962;49:618-20.

Dubois EI, Martel S. Discoid lupus erythematosus: an analysis of its systemic manifestations. *Ann Intern Med*. 1956;44:482-96.

Dubois EL, Shearer RV. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol*. 1967;64:245-52.

Dubois EL. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1978;8:33-51.

Eadie MJ, Ferrier TM. Chloroquine myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29:331-7.

Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of toxicity? *Can J Ophthalmol* 1990;25:249-51.

Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol*. 1992;27:237-9.

Easterbrook M, Bernstein H. Ophthalmological monitoring of patients taking antimalarials: preferred practice patterns. *J Rheumatol*. 1997;24:1390-2.

Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 1999a;26:1866-8.

Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin*. 1999b;39:49-57.

Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K, Hyslop R. Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk. *Brit J Clin Pharmacol* 1986;22:733-5.

Edwards AC, Meredith TJ, Sowton E. Complete heart block due to chronic chloroquine toxicity managed with permanent pacemaker. *BMJ*. 1978;1:1109-10.

Elman A, Gullbergr R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*.1976;5:161-6.

Estes ML, Ewing- Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, Ratliff NB. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med*. 1987;82:447-55.

Evans RL, Khlid S, Kinney JL. Antimalarial psychosis:a complication of antimalarial therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;12:863-5.

Fedorko M. Effects of chloroquine on morphology of cytoplasmic granules in maturing leukocytes-An ultrastructural study. *J Clin Invest*. 1967;46:1932-42.

Feisher BF, Redeker RF. Effect of chloroquine on hepatic uroporphyrin metabolism in patients with porphyria cutanea tarda. *Medicine*. 1966;45:575.

Fellahi JL, Dumazer P, Delayance S, Vernier I, Conte JJ. Cardiomyopathy under treatment with hydroxychloroquine disclosed by complete auriculoventricular block. *Rev Med Interne*. 1993;14:275-6.

Ferraro V, Mantoux F, Denis K, Lay-Macagno MA, Ortonne JP, Lacour JP. Hallucinations during treatment with hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131:471-3.

Filippov A, Skatova G, Porotikov V. Ca^{++} antagonistic properties of phospholipase A2 inhibitors, mepacrine and chloroquine. *Gen Physiol Biophys*. 1989;8:113-8.

Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol*. 1985;12:692-4.

Finsterer J, Jarius C. Increased CSF protein in chloroquine-induced axonal polyneuropathy and myopathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105:231-6.

Fox JN, Klapman MH, Rowe L. Lupus profundus in children: Treatment with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1982;16:839-44.

Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus*. 1993 (Suppl 1):S9-12.

Fox R. Antimalarial drugs: possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus*. 1996;5(Suppl 1):S4-10.

Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996;5 (suppl 1):S11-5.

Gauderer CA, Gleich CJ. Inhibition of eosinophil taxis by chloroquine and corticosteroids. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1978;157:129-34.

George AO. Chloroquine pruritus: a possible fixed cutaneous reaction. *Int J Dermatol*. 1996;35:323-4.

Gerard JM, Stoupe N, Collier A. Morphologic study of neuromyopathy caused by prolonged chloroquine treatment. *Eur Neurol*. 1973;9:363-79.

Gladman DD, Blake R, Brubacher B, Farewell V. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19:1724-6.

Godeau P, Guillevin L, Fechner J, Beltry O, Herreman G. Les troubles de conduction au cours du lupus érythémateux: fréquence et incidence dans une population de 112 patients. *Ann Med Interne (Paris)*. 1981;132:234-40.

Goldman L, Cole DP, Preston RH. Chloroquine phosphate in treatment of discoid lupus erythematosus. *JAMA*. 1953;152:1428-9.

Goldman L, Preston R. Reactions to chloroquine observed during the treatment of various dermatologic disorders. *Am J Trop Med Hyg*. 1957;6:654-7.

Gonggryp LA, Kalla AA. Chloroquine-induced vitiligo in a patient with juvenile onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1992;31:790-1.

Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol*. 1964;80:407-12.

Henkind P, Carr RE, Siegel IM. Early chloroquine retinopathy. Clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol*. 1964;71:157-65.

Hobbs H, Calnan C. The ocular complications of chloroquine retinopathy. *Lancet*. 1958;1:1207-9.

Hobbs HE, Sorsby A, Friedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*. 1959;2:478-80.

Hobbs H, Eadie S, Somerville F. Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Br J Ophthalmol*. 1961;45:284 – 97.

Hughes JT, Esiri M, Oxbury JM, Whitty CWM. Chloroquine myopathy. *QJM*. 1971;157:85 – 93.

Hurst NP, French JK, Gorjatschko L, Betts WH. Studies on the mechanism of inhibition of chemotactic tripeptide stimulated human neutrophil

polymorphonuclear leucocyte superoxide production by chloroquine and hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:750 – 56.

Ikehara W, Andrade MS, Latorre LC, Zerbini CAF. Retinopatia em pacientes usando difosfato de cloroquina na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2001;41:53-8.

Isaacson D, Elgart M, Turner ML. Antimalarials in dermatology. *Int J Dermatol.* 1982;21:379-95.

Jailer J, Rosenfeld M, Shannon J. The influence of orally administered alkali and acid on the renal excretion of quinacrine, chloroquine and santoquine. *J Clin Invest.* 1949;26:1168.

Jarzyna R, Kiersztan A, Lisowa O, Bryla J. The inhibition of gluconeogenesis by chloroquine contributes to its hypoglycaemic action. *Eur J Pharmacol.* 2001;428:381-8.

Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:983-7.

Jimenez-Alonso J, Tercedor J, Jaimez L, Garcia-Lora E. Antimalarial-induced aquagenic-type of pruritus in some patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:744-5.

Khraishi MM, Singh G. The role of antimalarials in rheumatoid arthritis. The American experience. *Lupus.* 1996;5(suppl 1):S41-4.

Kleinegger CL, Hammond HL, Finkelstein MW. Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:1189-94.

Klinger G, Morad Y. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hidroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet.* 2001;358:813-4.

Knox JM, Freeman RG. Prophylactic use of chloroquine to prevent skin cancer. *Arch Dermatol*. 1963;87:315-22.

Kolb H. Electro-oculogram findings in patients treated with antimalarial drugs. *Br J Ophthalmol*. 1965;49:573-90.

Koranda FC. Antimalarials. *J Am Acad Dermatol* . 1981;4:650-5.

Kornzweig AL. The eye in old age. Diseases of the macula: a clinic pathologic study. *Am J Ophthalmol*. 1965;60:835-43.

Kufflik EG. Effect of antimalarial drugs on psoriasis. *Cutis*. 1980;26:153-5.

LaDucca JR, Gaspari AA. Aminoquinolines In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th edition, United States of America, McGraw Hill, 2003, p.2392-7.

Lapido GOA, Essien EE, Andy JJ. Complete heart block in chronic chloroquine poisoning. *Int J Cardiol*. 1983;4:198-200.

Leden I. Antimalarial drugs: 350 years. *Scand J Rheumatol*. 1981;10:307-12.

Levantine A, Almeyda J. Drug induced changes in pigmentations. *Br J Dermatol*. 1973;89:105-12.

Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1027 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1482-6.

Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol*. 1991;8:174-8.

Lippard VW, Kauer GL Jr. Pigmentation of the palate and subungueal tissues associated with suppressive quinacrine hydrochloride therapy. *Am J Trop Med.* 1945;25:469–71.

Lorber M, Aviram M, Linn S. Hypocholesterolemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1985;24:250-5.

Loudou JR. Hydroxychloroquine and postoperative thromboembolism after total hip replacement. *Am J Med.* 1988;85 (Suppl.4A):57-61.

Mackenzie AH, Scherbel AL. A decade of chloroquine maintenance therapy: rate of administration governs incidence of retinopathy. *Arthritis Rheum.* 1968;11:496.

Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med.* 1983;18:40-5.

Maksymowych W, Russel AS. Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum,* 1987;16:206-21.

Malcangi G, Fraticelli P, Palmieri C, Cappelli M, Danieli MG. Hydroxychloroquine-induced seizure in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2000;20:31-3.

Marks JS, Power BJ. Is chloroquine obsolete in the treatment of rheumatic disease? *Lancet.* 1979;1:371-3.

Marks JS. Chloroquine retinopathy: Is there a safe daily dose ? *Ann Rheum Dis.* 1982;41:52-8.

Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Am Acad Ophthalmol.* 2002;109:1377-82.

Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med*. 2002;20:377-8 .

Martin-Garcia RF, Camacho NR, Sanchez JL. Chloroquine-induced, vitiligo-like depigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:981-3.

McAllister HAJr, Ferrans VJ, Hall RJ, Strickman NE, Bossart MI. Chloroquine-induced cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:953-6.

Meinão IM, Sato EI, Andrade LEC, Ferraz MB, Atrá E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5:237-41.

Melinda LE, Ewing-Wilson D, Chou MS, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, Ratliff BN. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspectives. *Am J Med*. 1987;82:447-55.

Nagaratnam N, Chetiyawardana AD, Rajiyah S. Aplasia and leukaemia following chloroquine therapy. *Postgrad Med J*. 1978;54:108-12.

Nord JE, Shah PK, Rinaldi RZ, Weisman MH. Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:336-51.

Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol*. 1967;92:1-71.

Office of Surgeon General. Circular Letter No 153: The drug treatment of malaria, suppressive and clinical. *JAMA* 1943;123:205-8.

Ogola ES, Muita AK, Adala H. Chloroquine related complete heart block with blindness: case report. *East Afr Med J*. 1992;69:50-2.

Ogunbona FA, Onyeji CO, Bolaji OO. Excretion of chloroquine and desethylchloroquine in human milk. *Br J Pharmacol*. 1987;23:473-6.

Okun E, Gouras P, Bernstein H, Von Sallmann L. Chloroquine retinopathy. A report of eight cases with ERG and dark adaptation findings. *Arch Ophthalmol*. 1963;69:59-71.

Oli JM, Ihenacho HNC, Talwar RS. Chronic chloroquine toxicity and heart block: a report of two cases. *East Afr Med J*. 1980;57:505-7.

Olsen T. Chloroquine and psoriasis. *Ann Intern Med*. 1981;94:248.

Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet* 1951;2:755-8.

Parke AL. Antimalarial drugs, systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol*. 1988;15:607-10.

Parodi A, Regesta G, Rebora A. Chloroquine-induced neuromyopathy. *Dermatologica*. 1985;171:203-5.

Payne JF. A post-graduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J*. 1894;4:223.

Pearson CM, Yamazaki JN. Vacuolar myopathy in systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol*. 1958;29:455-63.

Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2002;138:1231-3.

Percival SPB, Behrman J. Ophthalmological safety of chloroquine. *Br J Ophthalmol*. 1969;53:101-9.

Petri M. Hydroxichloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S16-22.

Polano MK, Cats A, Olden GAJ. Agranulocytosis following treatment with hydroxychloroquine sulphate. *Lancet*. 1965;1:1275.

Popert AJ, Meijers KAE, Sharp J, Bier F. Chloroquine diphosphate in rheumatoid arthritis – A controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1961;20:18-35.

Portnov JZ, Callen JP. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hydroxychloroquine therapy. *Int J Dermatol*. 1983;22:273-8.

Powrie JK, Smith GD, Shojaee-Moradie F, Sönksen PH, Jones RH. Mode of action of chloroquine in patient with non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol*. 1991;260:897-904.

Powrie JK, Shojaee-Moradie F, Watts GF, Smith GD, Sönksen PH, Jones RH. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1993;42:415-9.

Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong ST, Janwitayanujit S, Nantiruj K, Totemchokchyakarn K, Ruangkanchanasetr S. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. *Int J Dermatol*. 1999;38:934-7.

Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol*. 1998;25:1716-9.

Ramsay MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. *Am J Ophthalmol*. 1972;73:229-35.

Ratliff NB, Estes ML, Myles JL, Shirey EK, McMahon JT. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med*. 1987;316:191-3.

Reddy VG, Sinna S. Chloroquine poisoning: report of two cases. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:1017-20.

Rees RB, Maibach H. Chloroquine-a review of reactions and dermatologic indications. *Arch Dermatol*. 1963;88:280-8.

Reuss-Borst M, Berner B, Wulf G, Muller GA. Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine. *J Rheumatol*. 1999;26:1394-5.

Richardson ARC. The side effects of antimalarial drugs indicates a polyamine involvement in both schizophrenia and depression. *Med Hypotheses*. 1985;18:11-8.

Riou B, Barriot P, Rimailho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med*. 1988;318:1- 6.

Robberecht W, Bednarik J, Bourgeois P, van Hees J, Carton H. Myasthenic syndrome caused by direct effect of chloroquine on neuromuscular junction. *Arch Neurol*. 1989;46:464-8.

Rockwell DA. Psychiatric complications with chloroquine and quinacrine. *Am J Psychiatry*. 1968;124:1257-60.

Rothfield N, March CH, Miescher P, McEwen C. Chronic discoid lupus erythematosus: a study of 65 patients and 65 controls. *N Engl J Med*. 1963;269:1155-61.

Rothfield N. Efficacy of antimalarials in SLE. *Am J Med*. 1988;85 (suppl 4a):53-6.

Rubin M, Bernstein H, Zvaifler N. Studies on the pharmacology of chloroquine with recommendation for the treatment of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1963;70:474-81.

Rudnicki RD, Gresham GE, Rothfield NF. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1975;2:323-30.

Rynes RI, Krohel G, Falbo A. Ophthalmologic safety of long-term hydroxychloroquine treatment. *Arthritis Rheum*. 1979;22:832-6.

Rynes RI. Ophthalmologic considerations in using antimalarial in the United States. *Lupus*. 1996;5 (Suppl1):S73-4.

Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol*. 1997;36:799-805.

Saleh FGS, Seidman RJ. Drug-induced myopathy and neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis*. 2003;5:81-92.

Sams WM Jr, Epstein JH. The affinity of melanin for chloroquine. *J Invest Dermatol* 1965;45:482-8.

Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1995;29:1139-47.

Scherbel AL, Schuchter SL. Comparison of the effects of two antimalarial agents, hydroxychloroquine and chloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Cleve Clin J Med*. 1957;24:98-104.

Scherbel AL, Mackenzie A, Nousek JE, Atdjian M. Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy: A study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. *N Engl Med*. 1965;273:360-6.

Scherbel AL. Use of synthetic antimalarial drugs and others agents for rheumatoid arthritis: historic and therapeutic perspectives. *Am J Med.* 1983;75:1-4.

Selvaag E. Chloroquine-induced vitiligo-like depigmentation. *Ann Trop Paediatr.* 1997;17:45-8.

Sghirlanzoni A, Mantegazza R, Mora M, Pareyson D, Cornelio F. Chloroquine miopathy and myasthenia-like syndrome. *Muscle Nerve.* 1988;11:114-9.

Shaffer B, Cahn MM, Levy EJ. Absorption of antimalarial drugs in human skin: Spectroscopic and chemical analysis in epidermis and corium. *J Invest Dermatol* 1958;30:341-5.

Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine and hydroxychloroquine related to Stargardt disease ? *Am J Ophthalmol.* 2001;131:761-6.

Sibrans DF, Holley HL. Vacuolar myopathy in a patient with a positive LE cell preparation. *Arthritis Rheum.* 1967;10:141 – 50.

Sjölin-Forsberg G, Berne B, Eggelte TA, Karlsson-Parra. In situ localization of chloroquine and immunohistological studies in UVB-irradiated skin of photosensitive patients. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:228-31.

Smith JL. Chloroquine macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1962;68:186-70.

Smith GD, Amos TA, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ.* 1987;294:465-7.

Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus- a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6:84-95.

Sowunmi A, Walker O, Salako LA. Pruritus and antimalarial drugs in Africans. *Lancet*. 1989;22:213.

Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS*. 2002;110:481-9.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.

Tanenbaum L, Tuffanelli LD. Antimalarials agents. *Arch Dermatol*. 1980;116:587-91.

Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial Drug Toxicity: a review. *Drug Saf*. 2004;27:25-61.

Teixeira AR, Martinelli M, Benvenuti AL, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka DAS. Cardiac damage from chronic use of chloroquine. A case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:85-8.

The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324:150-4.

Toler SM. Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of drug-induced retinopathy. *Exp Biol Med*. 2004;229:607-15.

Tuffanelli DL, Abraham RK, Dubois EI. Pigmentation from antimalarial therapy: its possible relationship to ocular lesions. *Arch Dermatol*. 1963;88:419-26.

Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001;19:147-60.

Van den Borne BE, Dijkmans BAC, Rooij HH, Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor- α , interleukin 6 and interferon- γ production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 1997;24:55-60.

Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R. Chloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol*. 1998;25:1221-5.

Veraldi S, Schianchi-Veraldi R, Scarabelli G. Pigmentation of the gums following hydroxychloroquine therapy. *Cutis*. 1992;49:281-2.

Verny C, De-Gennes C, Sebastien P, Le Thi Houng Du, Chapelon C, Piette JC. Heart conduction disorders in long-term treatment with chloroquine. Two new cases. *Presse Med*. 1992;21:800-4.

Vestey JP, Savin JA. Psoriasis worsened by antimalarial prophylaxis. *J Infect*. 1992;24:211-2.

Voipio H. Incidence of chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 1966;44:349-54.

Voipio H, Karjalainen K. Retinal and visual field changes in chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 1967;45:150-8.

Wallace DJ, Metzger AL, Stecher V, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med*. 1990;89:322-6.

Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:243-63.

Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996;5 (Suppl 1):S2-3.

Weise EE, Yannuzzi LA. Ring maculopathies mimicking chloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1974;78:204-10.

Wetterholm DH, Winter FC. Histopathology of chloroquine retinal toxicity. *Arch Ophthalmol*. 1964;71:82-7.

Whistnant JP, Espinosa RE, Kurland RR, Lambert EH. Chloroquine neuromyopathy. *Mayo Clin Proc*. 1963;38:501-13.

White NJ. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:187-215.

Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol*. 1999;445:221.

Wolfe MJ, Cordero JF. Safety of chloroquine in chemosuppression of malaria during pregnancy. *BMJ*. 1985;290:1466-7.

Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarials in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus*. 2002;11:71-81.

Yanturalli S, Aksay E, Demir OF, Atilla R. Massive hydroxychloroquine overdose. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:379-81.

Zachariae H. Pigmentation of skin and oral mucosa after prolonged treatment with chloroquine. *Acta Derm Venereol*. 1963;43:149-53.

Zerbini C, Latorre LC, Andrade SM, Ikehara W. Retinopatia em pacientes usando difosfato de cloroquina na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2001;41:53-8.

Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly N. Antimalarials for children: indications, toxicities and guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:764-70.

Ziff M, Esserman P, McEwan C. Observations on the course and treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1958;1:332-50 .

Zvaifler NJ, Bernstein H, Rubin M. Chloroquine deposition in ocular tissues. *Arthritis Rheum.* 1962;5:667.