

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



DISSERTAÇÃO | ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HIDROXICLOROQUINA: UMA NOVA PERSPETIVA NO LES

André Filipe Silva Costa

Mestrado Integrado em Medicina, 6.º Ano Profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto
Centro Hospitalar do Porto
Ano Lectivo 2012/2013

Orientadora: Dra. Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto
Assistente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Porto, Junho de 2013

HIDROXICLOROQUINA: UMA NOVA PERSPETIVA NO LES

André Filipe Silva Costa

Instituto de Ciências biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Porto, Junho de 2013

Porto, Junho de 2013



Agradecimentos

À Dra. Ana Campar por todo o apoio prestado, incentivo e disponibilidade.

À Andreia pela compreensão e apoio incondicional em todos os momentos.

À minha família pela presença constante.

À Andreia M, Cecília e Fani pela amizade e companheirismo.

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Resumo.....	5
Palavras-chave	5
<i>Abstract</i>	6
Introdução.....	7
Novas abordagens no mecanismo de ação dos antimaláricos.....	8
Efeito dos antimaláricos na atividade da doença	10
Efeitos dos antimaláricos na lesão de órgão	12
História natural e sobrevivência	13
Nefrite Lúpica	15
Efeito dos antimaláricos no perfil glucídico	17
Efeito dos antimaláricos no perfil lipídico.....	18
Efeito dos antimaláricos na trombose	20
Propriedades antineoplásicas dos antimaláricos	22
Uso dos antimaláricos na gravidez.....	23
Efeitos adversos dos antimaláricos	25
Retinopatia.....	25
Cardiopatia	26
Conclusão.....	28
Referências	30

Lista de Abreviaturas

AR - Artrite Reumatóide

ACR - *American College of Rheumatology*

CQ - Cloroquina

CT - Colesterol Total

DM - Diabetes mellitus

DNA - *deoxyribonucleic acid*

Ds - *double stranded*

EULAR/ERA-EDTA - *European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*

FDA - *Food and Drug Administration*

HCQ - Hidroxicloroquina

HDL - Lipoproteínas de elevada densidade

IFN- α - Interferão-alfa

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

LN - Lúpus Neonatal

LUMINA - *Lupus in Minorities: Nature vs Nurture*

NLM - Nefrite lúpica membranosa

NLP - Nefrite lúpica proliferativa

pDCs - células dendríticas plasmocitárias

SLICC-SDI - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index*

SLAM - *Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure*

SLEDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLEPDAI - *Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index*

SNC - Sistema Nervoso Central

TLRs - *Toll-like receptors*

TNF- α - *Tumor necrosis factor-alpha*

Tr - T reguladoras

TG - Triglicérides

Resumo

Introdução: Os agentes antimaláricos têm sido utilizados, ao longo do tempo, no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, apesar da incerteza sobre os mecanismos exatos subjacentes aos seus vários efeitos. No entanto, novas evidências têm surgido, quer sobre o seu mecanismo de ação imunomoduladora na atividade da doença e das lesões de órgão, quer sobre um amplo espectro de efeitos clínicos no lúpus como doença crônica e sistêmica.

Objetivos: O objetivo deste artigo é rever a literatura científica sobre o papel a desempenhar pelos antimaláricos na terapêutica do lúpus, os seus mecanismos de ação e efeitos adversos.

Desenvolvimento: Apesar do seu uso no tratamento do lúpus, os mecanismos da ação imunomoduladora dos antimaláricos não estão bem esclarecidos. Um ponto de viragem foi a compreensão da importância da resposta imune inata do lúpus pela associação da sua patogénese à ativação dos *Toll-like receptors*, sendo estes inativados pela ação dos antimaláricos. Para além da sua ação na atividade da doença, vêm sendo descritos efeitos benéficos na lesão de órgão, na sobrevivência, perfil lipídico e glucídico assim como outras propriedades ainda não totalmente esclarecidas.

Conclusão: Foram encontrados elevados níveis de evidência de que os antimaláricos diminuem a atividade da doença, diminuem o número de exacerbações, aumentam a sobrevivência, são protetores de eventos trombóticos e são seguros na gravidez. Deve ser feito o rastreio da retinopatia anualmente a partir dos 5 anos de tratamento, ou antes, se existirem fatores de risco importantes. Dado o seu ótimo perfil de segurança assim como uma miríade de efeitos benéficos, a hidroxicloroquina deve ser administrada a todos os doentes com LES e deve ser continuado durante a gravidez.

Palavras-chave

Antimalarial; therapy; hydroxychloroquine; systemic; lupus; erythematosus.

Abstract

Introduction: *The antimalarials agents have been used over time in the treatment of systemic lupus erythematosus despite the uncertainty about the exact mechanisms underlying their various effects. However, new evidence has emerged about the immunomodulatory mechanism of action in disease activity and organ damage, as well as about a broad spectrum of clinical effects in lupus as a systemic and chronic disease.*

Objectives: *The aim of this article is to review the scientific literature on the role of the antimalarials in the treatment of lupus, their mechanisms of action and adverse effects.*

Development: *Despite its use in the treatment of lupus, the mechanisms of the immunomodulating effects of antimalarials are not well understood. A turning point was the understanding of the importance of the innate immune response of lupus pathogenesis by its association with activation of Toll-like receptors, which are inactivated by the action of the antimalarials. Besides its action in disease activity, beneficial effects on organ damage, survival, lipid profile, glycaemia, as well other properties not yet fully understood, have been described.*

Conclusion: *We found high levels of evidence that antimalarials reduces disease activity, decrease the number of exacerbations, increase survival, are protective of thrombotic events and are safe in pregnancy. Screening of retinopathy should be done annually from 5 years of treatment, or earlier if there are important risk factors. Given its great safety profile and a myriad of benefits, hydroxychloroquine should be administered to all patients with lupus and should be continued during pregnancy.*

Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença crónica auto-imune, caracterizada por envolvimento sistémico, com um amplo espectro de manifestações clínicas e laboratoriais. Os fatores etiopatológicos que podem influenciar o desenvolvimento de LES incluem: a herança genética do doente, os agentes ambientais externos (superantígenos, vírus, radiação UV, drogas, produtos químicos), hormonas, idade e, provavelmente, outros fatores que não são ainda conhecidos. O resultado é a perturbação da homeostasia imunológica, com a indução da produção de auto-anticorpos que contribuem para o dano tecidual. (1)

A cloroquina (CQ), juntamente com o seu grupo hidroxilo, a hidroxicloroquina (HCQ), foram inicialmente usados como agentes antimaláricos, mas também são úteis no tratamento de doenças auto-imunes como a artrite reumatoide (AR) e o LES, estando esta última aprovada no tratamento do LES. (2) Desde que Payne descreveu a utilização do quinino para tratar eficazmente o *rash* dum doente com lúpus no Hospital St Thomas em 1894, os antimaláricos têm vindo a tornar-se uma das terapêuticas base para a maioria dos doentes com LES leve a moderado. (3) Usado entre 1943 e 1945, durante a 2ª Guerra Mundial, as observações realizadas por médicos britânicos de que os soldados com certas erupções cutâneas e artrite inflamatória melhoravam após a administração de Atabrine, levou Page a publicar uma série de 18 doentes em 1951 descrevendo os benefícios da quinacrina no lúpus. Um passo decisivo para introdução da cloroquina em 1953 e da hidroxicloroquina em 1955, garantindo em definitivo um papel para antimaláricos nas doenças auto-imunes. (4)

Estão, atualmente, aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento do lúpus, os corticosteroides, a hidroxicloroquina (HCQ), o ácido acetilsalicílico e, mais recentemente, o belimumab.

Pretende-se com este estudo fazer uma revisão da literatura inglesa publicada na PUBMED entre Janeiro de 2000 e Abril de 2013, da qual foram selecionados estudos randomizados controlados e observacionais, sendo excluídos os relatos de caso com exceção para os que abordam os efeitos adversos. Foram incluídos ainda artigos específicos retirados das referências dos estudos selecionados, sempre que considerados pertinentes para as conclusões. Foi usado o sistema de GRACE para análise da qualidade de evidência.

Novas abordagens no mecanismo de ação dos antimaláricos

Novas descobertas revelando a base molecular da resposta imune inata, particularmente a identificação de *Toll-like receptors* (TLRs) como a principal via de reconhecimento de micro-organismos e de moléculas próprias, forneceram novas perspectivas sobre a patogénese das doenças auto-imunes sistémicas e de órgão. (5)

Os TLRs foram originalmente identificados na *Drosophila*, onde se verificou desempenharem um papel importante na proteção contra infeções fúngicas. São diferencialmente expressos por diferentes tipos de células, incluindo macrófagos, monócitos, células dendríticas, células B, assim como uma variedade de células endoteliais e epiteliais. Estas células respondem à ativação do TLR com a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentando a produção de moléculas co-estimulatórias. A resposta das células B para os ligandos do TLR é ainda caracterizada pela sua proliferação e produção de anticorpos; a IgM produzida por estas células pode facilitar a depuração de partículas microbianas, assim como detritos das células apoptóticas ou necróticas. (6)

No entanto, a ativação de TLRs sem um controlo adequado pode conduzir a inflamação, levando a danos nos tecidos e à autoimunidade. Vários mecanismos de controlo que evitam a ativação desregulada dos TLR foram estabelecidos. A sua expressão é limitada a determinados subconjuntos de células, e o seu nível de expressão é normalmente regulado por mecanismos de feedback negativo. Um deles será a regulação cruzada entre os TLR e as células T reguladoras (Tr) tendo como finalidade equilibrar inflamação induzida pelos TLR e a supressão pelas células Tr.

Vão sendo encontradas crescentes evidências que apoiam a ideia de que a ativação dos TLRs desempenha um papel central na manutenção e progressão da doença, promovendo elevação dos níveis interferão-alfa (IFN- α). Estes níveis elevados podem ter um papel direto na patologia do lúpus, pois os doentes sem distúrbios autoimunes que são tratados com IFN- α podem desenvolver anticorpos antinucleares, anticorpos anti-*double stranded* (ds) *deoxyribonucleic acid* (DNA) e, ocasionalmente, LES. (7)

Os TLRs, TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, reconhecem diferentes classes de bactérias, vírus e ácidos nucleicos endógenos. O TLR3 é um recetor para o dsRNA, os TLR7 e -8 são ativados por *single-stranded* (ss) *ribonucleic acids* (RNAs) e compostos de imidazoquinolina, enquanto o TLR9 é ativado por ssDNA não-metilado. Doentes com

lúpus têm imunocomplexos, contendo DNA e RNA, a circular no sangue, que ativam as células dendríticas plasmocitárias (pDCs) através do TLR9 e TLR7, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatória e o desenvolvimento da doença. (8) Atualmente pensa-se que os TLRs serão a pedra basilar do mecanismo de ação dos antimaláricos.

Kuznik *et al.* propôs um modelo para a inibição do TLR endossômico pelos antimaláricos (Figura 1) segundo o qual quando um composto de ligação do ácido nucleico (inibidor) está presente, não há nenhuma ativação do TLR endossomal pelo ligando de ácido nucleico. Os antimaláricos interagem directamente com os ácidos nucleicos causando conseqüentemente modificações estruturais destes ligandos impedindo a sua ligação ao

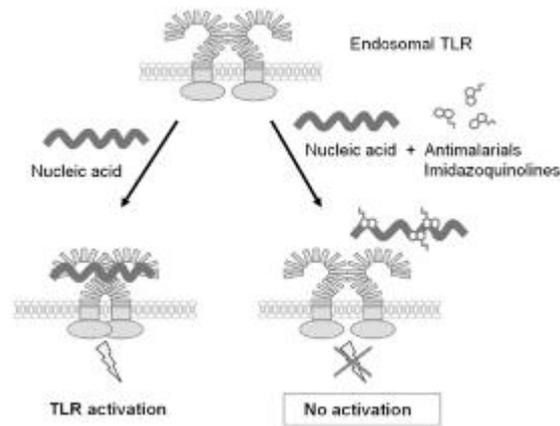


Figura 1 - Modelo mecanicista de inibição do TLR endossomal por compostos de ligação de ácidos nucleicos (ou seja, antimaláricos e imidazoquinolinas).

TLR e a ativação da via de sinalização. Resultados adicionais confirmam o efeito inibitório da cloroquina e da quinacrina na sinalização do TLR9, TLR3, e TLR8 quando estes receptores foram estimuladas com ácidos nucleicos. (9) Contrariando desta forma o modelo anterior segundo o qual a atividade terapêutica da cloroquina e da quinacrina nas doenças auto-imunes seria devido à inibição da acidificação endossomal. (10)

O desenvolvimento mais importante na pesquisa sobre o LES nos últimos anos foi, sem dúvida a descoberta do eixo “TLR-IFN- α ”, proporcionando assim um forte argumento para a utilização de hidroxicloroquina como linha de base no tratamento do lúpus. (11)

Efeito dos antimaláricos na atividade da doença

Os benefícios dos antimaláricos na redução da atividade da doença e no número de exacerbações foram inicialmente demonstrados num estudo randomizado controlado de 1991 conduzido pelo *Canadian Hydroxychloroquine Study Group*. (12) Desde então diversos estudos têm sido publicados, no sentido demonstrar claramente os efeitos benéficos no tratamento da doença assim como em estabelecer a dose recomendada de manutenção de HCQ.

Costedoat *et al.*, num estudo prospetivo de 143 doentes não selecionados com LES a receber 400 mg de HCQ por dia, constatou que no grupo com doença ativa existia uma concentração mais baixa de HCQ (694 ng/ml *versus* 1,079 ng/ml; $p = 0.001$); no grupo sem doença ativa, os doentes que tiveram exacerbações durante os 6 meses de *follow-up* tinham uma concentração consideravelmente inferior aos que se mantiveram sem exacerbações; e que concentrações de HCQ no sangue > 1.000 ng / ml apresentaram um valor preditivo negativo de 96% para a exacerbações durante o *follow-up*. (13)

Willis *et al.*, num estudo retrospectivo de 32 doentes selecionados da coorte LUMINA (*Lupus in Minorities: Nature vs Nurture*), verificou que a terapêutica com HCQ resultou numa diminuição significativa na pontuação SLAM (*Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure*) ($p = 0,0157$) e que a diminuição do SLAM está fortemente correlacionada com a diminuição no IFN- α ($p = 0,0087$). Estes resultados reforçam a importância da inibição do TLR e adiciona evidências sobre o papel do IFN- α na patogénese do LES. (14)

Wozniacka *et al.*, num estudo prospetivo de 25 doentes e 25 controlos, com administração de 125 mg de HCQ duas vezes por dia durante 3 meses, constatou existir uma diminuição significativa ($p < 0,001$) na pontuação de atividade SLAM após início da HCQ; os níveis de Interleucina-6, -18 e *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) no soro dos doentes com LES eram em média significativamente mais elevados do que nos controlos ($p < 0,001$), tendo estes valores descido com significância estatística após os 3 meses de *follow-up*. Estes autores concluíram que o tratamento com antimaláricos reduz os níveis de citocinas pro-inflamatórias, explicando assim, pelo menos em parte, as propriedades anti-inflamatórias desta classe de fármacos. (15)

Foram encontrados três outros estudos (dois prospetivos e um randomizado) que obtiveram resultados sobre o uso dos antimaláricos em grávidas com LES, tendo ficado demonstrada uma melhoria do SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity*

Index) após o uso de HCQ ($p = 0,038$), uma diminuição da necessidade de corticoides ($p < 0,05$) e o aumento da frequência de exacerbações após a interrupção da HCQ ($p < 0,02$). (16) (17) (18)

Num outro estudo prospetivo da coorte LUMINA, com 203 doentes com lesão renal, 79,3% a fazer HCQ, também se verificou uma diminuição da atividade da doença na pontuação SLAM-R (HR 1.09, 95% CI 1.04 - 1.14). (19)

Os antimaláricos reduziram a atividade do LES em todos os estudos encontrados com uma elevada qualidade de evidência. Verificou-se também uma diminuição dos níveis de citocinas pro-inflamatórias e no número de exacerbações da doença assim como foi demonstrado que níveis séricos baixos de HCQ (< 1.000 ng / ml) acarretaram um risco superior de exacerbações e de doença ativa.

Efeitos dos antimaláricos na lesão de órgão

As lesões irreversíveis de órgãos causadas pelo processo da doença, ou as suas sequelas, podem ser avaliadas com o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC-SDI) que tem sido provado ser uma ferramenta confiável e válida em vários estudos.

Foram encontrados dois estudos prospetivos que se debruçaram sobre os efeitos dos antimaláricos na lesão de órgão irreversível. Ambos usaram o SLICC-SDI como ferramenta de avaliação.

Fessler *et al.*, num estudo do LUMINA *Study Group*, com 518 doentes, 56 % dos quais tratados com HCQ, constatou que o grupo de doentes não-HCQ tinha uma probabilidade de superior de vir a sofrer lesão de órgão, como doença renal ($p < 0,0001$) ou do Sistema Nervoso Central (SNC) ($p < 0,0025$). Os doentes tratados com HCQ tiveram uma diminuição no risco de desenvolvimento lesões de orgão (HR 0.73 [95% CI 0.52 - 1.00]) ($p = 0.05$). Nos doentes ainda sem lesão o efeito protetor era ainda mais marcado (HR 0.55 [95% CI 0.34 - 0.87]) ($P = 0,0111$). (20)

Molad *et al.*, num estudo com 151 doentes de Israel, com um follow-up médio de 45,7 meses, demonstrou uma correlação negativa e independente entre o tratamento com HCQ e o SLICC-SDI ($p = 0,02$). Foi também demonstrado um prolongamento no tempo de sobrevida sem lesão de órgão nos doentes estudados ($p < 0,0001$) (21)

Os resultados dos estudos encontrados indicam que o tratamento com HCQ está associado a uma redução do risco de os doentes desenvolverem lesão de órgão irreversível.

História natural e sobrevivência

O aparecimento inicial da doença é definido quando o doente apresenta um (ou mais) critérios dos 11 da classificação *American College of Rheumatology* (ACR), enquanto a classificação como doença estabelecida ocorre quando quatro ou mais desses critérios são satisfeitos. Indivíduos aparentemente assintomáticos que mais tarde desenvolvem LES podem ser serologicamente positivos para os auto-anticorpos associados ao LES anos antes da clínica surgir, acumulando lentamente características clínicas da doença (p.e., artrite, *rash* discóide, etc) até terem critérios de diagnóstico.

James *et al.*, num estudo retrospectivo de 130 militares norte-americanos que mais tarde desenvolveram critérios da ACR para LES, tentou demonstrar a influência da HCQ na idade de aparecimento da doença, o seu desenvolvimento e progressão. Desses 130 doentes, 26 tinham feito tratamento com HCQ anteriormente ao diagnóstico de LES. Verificou-se que o grupo de doentes que fez HCQ teve uma mediana de tempo superior entre o aparecimento do primeiro sintoma clínico e a classificação como doença (1.08 anos *versus* 0.29 anos; $p = 0,018$); evidência, no entanto, também verificada nos tratamentos anteriores com corticoides e AINES. Doentes que foram previamente tratados com HCQ eram também menos propensos a desenvolver proteinúria ($P \leq 0,05$), leucopenia ($P \leq 0,05$) ou linfopenia ($P \leq 0,001$), em comparação com os doentes com LES, sem pré-tratamento. (22)

Alarcón *et al.* analisou o efeito dos antimaláricos na sobrevivência dos doentes com LES. Foi realizado um estudo de caso-controlo a partir da coorte LUMINA, da qual foram selecionados os doentes que faleceram durante o período de *follow-up* (casos, $n=61$) e comparados com os doentes vivos (controlos, $n=183$), tendo em conta a duração da doença (6 meses). Após uma mediana de tempo de acompanhamento de 39 meses, houve 61 mortes, 17 das quais estavam a tomar HCQ em T0 enquanto 44 não estavam a fazer esse tratamento ($p < 0,0001$). Foi demonstrado que a HCQ tem um efeito benéfico na sobrevida dos doentes (OR = 0.128, 95% CI, 0.054 to 0.301). O número de mortes por eventos vasculares era um pouco superior no grupo tratado com HCQ (11,1% *versus* 8,0%) mas a diferença não foi estatisticamente significativa. (23)

Um outro estudo prospetivo de 232 doentes, com um follow-up de 15 anos, mostrou uma taxa de sobrevida cumulativa no grupo dos antimaláricos de 0,95, contra 0,68 no grupo não-antimaláricos ($p < 0,001$). (24)

Sizó *et al.* analisou, num estudo prospetivo, o efeito dos antimaláricos na sobrevivência de 206 doentes com nefrite lúpica, Durante o período cumulativo de *follow-up* (1970-2006), faleceram 10% dos doentes (n=20). O grupo de doentes expostos a antimaláricos teve uma taxa de mortalidade mais baixa (2% vs 13 %) em comparação com aqueles que não fizeram esse tratamento ($p = 0,029$). (25)

Nos dois estudos prospetivos e um de caso-controlo em análise, todos com scores de propensão, ficou demonstrado consistentemente um efeito protetor dos antimaláricos na sobrevivência, com uma redução da taxa de mortalidade superior a 50% em ambos os casos. Diferenças que dificilmente poderiam ser explicadas por possíveis viéses.

Mais recentemente, num estudo retrospectivo de 491 doentes chineses com nefrite lúpica, Zheng *et al.* determinaram que a probabilidade de sobrevivência foi significativamente maior no grupo tratado com HCQ ($p = 0,003$) do que no grupo não tratado. Num modelo multivariável, a HCQ assim como os corticoides foram identificados como fatores protetores independentes (HR=0.197; $p = 0.026$ e HR=0.457; $p = 0.01$, respetivamente). (26)

Nefrite Lúpica

O envolvimento renal no LES pode ir desde a doença silenciosa à insuficiência renal grave e ocorre em 50-70% dos doentes com lúpus, dependendo das populações estudadas. Apesar dos avanços no tratamento, a morbidade e mortalidade em doentes com nefrite lúpica permanece elevada. A nefrite do lúpus leva ao desenvolvimento de doença renal terminal e a uma diminuição da sobrevivência. (19)

Num estudo de Sizó *et al.* já referido anteriormente, foi analisada a evolução de doentes com atingimento renal do LES definido através do SLICC-SDI (> 1 dos seguintes durante pelo menos 6 meses: taxa de filtração glomerular medida/estimada $< 50\%$, proteinúria 24 horas $> 3,5$ g e / ou estadio final da doença renal, independentemente de diálise ou transplante). Durante o período de follow-up, os doentes a fazer HCQ tiveram uma menor frequência de valores de creatinina $> 4\text{mg/dL}$ (2% vs 11%, $p = 0,029$) e de doença renal terminal, em comparação com aqueles que nunca foram tratados com antimaláricos. (25)

Um outro estudo prospetivo da coorte LUMINA incluiu 356 doentes com nefrite lúpica, definida pelos critérios do SLICC-SDI, do qual foram excluídos os doentes com atingimento renal prévio a T0. Durante o período de follow-up, os doentes que receberam HCQ (79,3%) apresentaram uma menor frequência de glomerulonefrite classe IV da OMS ($p = 0,0003$), tiveram menor atividade da doença, e receberam doses mais baixas de corticóides do que aqueles que não tomaram HCQ. Num modelo do qual foi excluída a proteinúria, a hidroxicloroquina foi também associada com um prolongamento do tempo até a ocorrência de doença renal, (HR 0,38, 95% CI 0,16-0,86). (19)

Noutra perspectiva, num estudo da *Hopkins Lupus Cohort*, da qual foram selecionados 29 doentes com nefrite lúpica membranosa (NLM) ou NLM com nefrite lúpica proliferativa (NLP) e que fizeram tratamento com micofenolato mofetil, foram analisados os fatores preditores de resposta a este tratamento durante 12 meses de tratamento. Foi demonstrado que dos doentes que tomaram hidroxicloroquina concomitantemente, 7/11 (64%) estavam em remissão após 12 meses em comparação com apenas 4/18 (22%) dos doentes sem hidroxicloroquina ($p = 0,036$). Estes resultados fornecem evidências de que a hidroxicloroquina tem um efeito benéfico para a remissão renal quando o micofenolato mofetil é usado como terapia inicial para NLM. Como tal, ao contrário do que acontece atualmente, em que hidroxicloroquina é frequentemente interrompida em doentes com nefrite lúpica, este estudo sugere que deve ser iniciada ou, pelo menos, mantida. (27)

Assim sendo, neste momento, a hidroxicloroquina está recomendada para todos os doentes com nefrite lúpica pela *European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) por reduzir as exacerbações renais e limitar a lesão renal e cardiovascular. (28)

Efeito dos antimaláricos no perfil glucídico

A Diabetes mellitus (DM) é um fator de risco estabelecido para aterosclerose quer na população em geral quer em doentes com LES ou AR. Os doentes com LES ou AR têm um risco significativamente maior de eventos cardiovasculares do que a população geral com a mesma idade. Além disso, em doentes com AR utilizando HCQ durante mais de 4 anos, foi relatada uma redução > 75% no risco de incidência de diabetes. Apesar disso, o mecanismo de ação da HCQ na regulação da glicemia ainda não é bem compreendido. (29)

Penn *et al.*, num estudo prospetivo de 326 mulheres não diabéticas com LES (n=149) e AR (n=177), com um *follow-up* entre 2000-2005, debruçou-se sobre o efeito da HCQ na glicemia. Constatou que quer no grupo de mulheres com LES ou AR, após ajuste para a idade, circunferência da cintura, duração da doença, dose de corticóide, proteína C-reativa, menopausa, AINES e indicadores específicos da doença, o nível de glicose sérica era inferior naqueles que usavam HCQ como medicação de base ao contrário daqueles que não usavam (LES: 85,9 vs 89,3 mg/dl, p = 0,04; AR: 82,5 vs 86,6 mg/dl, p = 0,05). No grupo de mulheres com LES foi também encontrada uma menor resistência à ação da insulina (\log HOMA-IR: 0.97 vs 1.12, p = 0.09). (30)

Rekedal *et al.*, num estudo retrospectivo no qual identificaram 45 doentes que começaram a fazer HCQ como parte do tratamento para doenças reumatológicas e com DM ou HbA1c \geq 7%, verificou uma redução média na HbA1c de 0.66% (95% IC 0.26-1.05). (31)

Fica assim demonstrada a associação entre uma diminuição da glicemia e o tratamento com HCQ. No entanto, a evidência apenas pode ser classificada como moderada, dada a ausência de estudos randomizados controlados assim como de estudos realizados apenas em doentes com LES e coortes mais robustas de doentes de ambos os géneros.

Efeito dos antimaláricos no perfil lipídico

Estudos prévios indicam que a dislipoproteinémia, caracterizada por elevados níveis de triglicéridos (TG) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e baixos níveis de lipoproteínas de elevada densidade (HDL), está presente no LES, muito embora o seu papel e a sua relação com a inflamação subjacente ainda não tenham sido esclarecidos.

Está demonstrado que tanto a dislipoproteinémia e a inflamação, bem como a hiperhomocisteinémia e a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos são fatores de risco para doenças cardiovasculares nos doentes com LES. (32)

Por outro lado em estudos mais recentes tem-se vindo a demonstrar o papel dos níveis elevados de TG e níveis baixos de HDL como marcadores da atividade da doença, sendo, no entanto, necessária mais investigação neste sentido, nomeadamente, a sua relação com a atividade do TNF- α pois entre os seus efeitos múltiplos, o TNF- α tem a capacidade de induzir dislipoproteinémia, resistência à insulina e ativar as células endoteliais. Está também presente nas placas ateroscleróticas. É portanto de esperar que este seja o mecanismo pelo qual os antimaláricos atuem no perfil lipídico dos doentes com LES. (33)

Sachet *et al.* conduziu um estudo randomizado controlado numa amostra de 30 indivíduos para analisar os efeitos da cloroquina na *clearance* de LDL do soro de doentes com LES. Dessa amostra, 10 doentes com LES iniciaram o tratamento com CQ, 10 doentes com LES mantiveram-se sem tratamento e 10 eram o grupo de controlo. Foi demonstrada uma maior velocidade de *clearance* de LDL no grupo da CQ que nos outros dois ($p < 0,05$) assim como níveis séricos mais baixos de colesterol total (CT) e de LDL ($p < 0,05$). Esta foi uma das primeiras demonstrações *in vivo* de que a CQ aumenta a *clearance* de LDL do soro de doentes com LES, tendo como consequência uma diminuição dos seus níveis. (34)

Também Cairoli *et al.* debruçou-se sobre a influência dos antimaláricos no perfil lipídico levando a cabo um estudo longitudinal de 24 doentes tratados com HCQ com um *follow-up* de 3 meses tendo verificado uma diminuição significativa no CT ($p = 0,023$) e nos níveis de LDL ($p = 0,023$). A redução de 7,6% no CT e 13,7% nos níveis de LDL levou a uma diminuição significativa na frequência de dislipidémia (26% vs 12,5%, $p = 0,013$) após a terapêutica com HCQ. (35)

Tam *et al.*, num estudo prospetivo de 65 doentes chineses com LES, analisou a influência da HCQ nos níveis séricos de CT, TG, HDL, LDL, apo A-1, apo B e Lp(a). Desses 65 doentes, 44 estavam em tratamento com HCQ e 34 em tratamento com prednisolona. Não existiam diferenças na frequência de doentes a receber corticoide nem na sua dose entre os grupos com HCQ e sem HCQ. Este estudo concluiu que o grupo com HCQ apresentava níveis séricos de TG ligeiramente mais baixos mas não foram encontradas diferenças significativas quer neste como nos outros parâmetros lipídicos. Estes achados que vão contra os estudos previamente referidos, podendo estar relacionados com diferenças entres as populações em estudo. (36)

Fica demonstrado um efeito favorável do tratamento com antimaláricos no perfil lípido, com uma diminuição moderada dos níveis de CT e LDL. Esta evidência tem força moderada pois apesar de existir um estudo randomizado controlado a demonstrá-lo, esta amostra é de pequenas dimensões, sendo que o estudo de Tam *et al.* acrescenta inconsistência aos resultados finais.

Efeito dos antimaláricos na trombose

O risco de trombose venosa, arterial ou de pequenos vasos num doente com LES é significativamente maior do que na população geral. Tromboses, devido a doença aterosclerótica ou associadas a anticorpos anti-fosfolipídicos, estão entre as principais causas de morte no LES. Como tal, se for comprovado o efeito dos antimaláricos na trombose, estes podem alterar a sobrevivência a longo-prazo destes doentes. (37)

Os antimaláricos têm vários mecanismos hematológicos que podem contribuir para o seu benefício como um agente anti-trombótico, incluindo uma redução da viscosidade do sangue e da agregação plaquetária. Os antimaláricos reduzem a agregação plaquetária induzida pela adenosina difosfato, inibindo a associação do fibrinogénio às plaquetas, revertendo desta forma a agregação plaquetária induzida pelos anticorpos anti-fosfolipídicos. Por outro lado, ao inibir a ativação dos TLR3, -7 e -9, interfere na via de patogénese do Síndrome Anti-Fosfolipídico, através da inibição da anti- β 2-glicoproteína o que impede a ativação das células endoteliais e a sua ligação aos anticorpos circulantes. (38)

Ho *et al.* num estudo retrospectivo de 442 doentes (99 hispânicos; 36 porto-riquenhos; 172 afro-americanos; 135 caucasianos) da coorte LUMINA analisou os fatores preditivos de eventos trombóticos em doentes com LES. Da análise multivariável dos resultados os únicos fatores que mantiveram significância foram o tabaco e a atividade da doença medida pelo SLAM. O uso de HCQ, que tinha relevância estatística na análise univariável, não demonstrou significância na análise multivariável. (39)

Ruiz-Irastorza *et al.* num estudo descrito anteriormente, para além de se ter debruçado sobre a influência da HCQ na sobrevivência dos doentes com LES, analisou também o seu efeito na trombose. No teste de COX demonstrou um efeito protetor da HCQ contra eventos trombóticos (HR 0.28, 95% CI 0.08-0.90), enquanto a presença de anticorpos anti-fosfolipídico (HR 3.16, 95%CI 1.45–6.88) e eventos trombóticos prévios (HR 3.85, 95%CI 1.50–9.91) aumentavam o risco. (24)

Kaiser *et al* analisou os fatores de risco e protetores para trombose numa robusta coorte multiétnica (caucasianos, afro-americanos, afro-asiáticos, hispânicos) de 1930 doentes do UCSF *Lupus Genetics Project*. Foram encontrados como fatores de risco: o tabaco ($p = 0.011$), duração da doença prolongada ($p = 0.027 \times 10^{-7}$), nefrite lúpica ($p = 0.036$), anticorpos anti-fosfolipídicos ($p < 10^{-9}$) e o uso de medicação imunomoduladora ($p = 0.011$); enquanto a manifestação da doença em idade jovem foi protetora ($p = 0.011$).

Depois do ajuste para a gravidade da doença e incorporando scores de propensão, o uso da HCQ permaneceu como fator protetor de eventos trombóticos ($p = 4,91 \times 10^{-4}$). (40)

Tektonidou *et al.* num estudo longitudinal caso-controlo de 288 doentes com LES, 144 com anticorpos anti-fosfolipídicos positivos e 144 com anticorpos negativos emparelhados para a idade e sexo, com uma mediana de follow-up de 104-112 meses estudou os fatores de risco para trombose e a sua prevenção primária. A análise multivariável demonstrou que a duração do uso da HCQ funciona como fator protetor de eventos trombóticos quer nos doentes com anticorpos positivos ($p = 0.05$) como naqueles com anticorpos negativos ($p = 0.04$) (41)

Em resumo, o efeito dos antimaláricos na prevenção de eventos trombóticos foi consistente nos estudos encontrados. A evidência é classificada como elevada apesar da ausência de estudos randomizados devido ao impacto forte encontrado assim como à presença de amostras multiétnicas e de grandes dimensões.

Propriedades antineoplásicas dos antimaláricos

Estudos recentes têm vindo a sugerir que os doentes com LES têm um risco aumentado de neoplasia, particularmente hematológica. Bernatsky *et al.* demonstrou num estudo multicêntrico de 9547 doentes que existe um risco aumentado cancro no LES com particular relevância para os hematológicos, linfoma não-Hodgkin e do pulmão, não ficando esclarecido se este risco está relacionado com fatores genéticos ou com a exposição ambiental. (42)

Mais tarde foi demonstrado um estudo randomizado controlado que a cloroquina, pelo seu efeito DNA-intercalante e lisossómico poderá ser útil como tratamento adjuvante do glioblastoma multiforme com aumento da sobrevida a médio prazo. (43)

Neste sentido Ruiz-Irastorza *et al.* conduziu um estudo prospetivo observacional de 235 doentes com LES no sentido de demonstrar uma diminuição do risco de neoplasia após o tratamento com antimaláricos, tendo como objetivo principal avaliar o aparecimento de uma neoplasia. Dos 156 doentes tratados com HCQ, 2 deles tiveram cancro, em comparação com 11 dos 79 doentes não tratados, sendo esta relação estatisticamente significativa ($p < 0.001$), com uma sobrevivência cumulativa livre de cancro de 0.98 e 0.73 ($p < 0.001$), respetivamente. Ficou assim lançada a hipótese de que os antimaláricos exercem um efeito protetor contra neoplasias mas requerendo estudo mais robustos para confirmar esta possibilidade. (44)

Uso dos antimaláricos na gravidez

Apesar de alguns estudos sugerirem que a gravidez não estaria associada a exacerbações da atividade do LES, artigos anteriores haviam sugerido que estes doentes seriam mais propensos a experimentar exacerbações da doença durante a gravidez e no período pós-parto. Ao contrário dos doentes com AR, na qual 80% dos doentes têm remissão da doença durante a gravidez, alguns doentes com LES experimentam uma melhora clínica mas outros vêm um agravamento da atividade da doença e noutros não existe qualquer alteração.

Antes do parasita da malária desenvolver resistência às drogas derivadas da 4-aminoquinolina, a HCQ era rotineiramente recomendada como tratamento de escolha para as mulheres grávidas que viajavam para áreas onde a malária era endémica e era considerada "totalmente segura durante a gravidez". (45)

Mesmo que seja geralmente aceite que a gravidez por si só aumenta a atividade da doença em doentes com LES e que a retirada da HCQ no início da gravidez pode provocar exacerbação do LES, a utilização de HCQ durante a gravidez tem permanecido controversa. Vários artigos têm sido publicados no sentido de demonstrar a segurança do seu uso quer no sentido de evitar exacerbações da doença como de poupar o uso de corticoides e de outros fármacos com potencial teratogénico.

Levy *et al.* num estudo randomizado controlado de 20 doentes grávidas, 10 delas em tratamento com HCQ e 10 no grupo de controlo, tentou demonstra a segurança do uso da HCQ e os seus efeitos benéficos. O grupo HCQ não teve exacerbações durante a gravidez, ao contrário de 3 doentes do grupo de controlo, sendo que os scores SLEPDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Pregnancy Disease Activity Index*) eram semelhantes no início do estudo mas, no final, o do grupo de controlo teve uma pontuação significativamente superior ($p = 0.038$). Comparando a alteração na dose de prednisolona, observou-se uma diminuição no grupo HCQ e um aumento no grupo de controlo. A idade de nascimento e os scores de Apgar foram superiores no grupo HCQ. O exame neonatal não revelou anomalias congénitas e os exames oftalmológicos e auditivos foram normais aos 1,5 e 3 anos de idade. Apesar do pequeno tamanho da amostra são notórios os efeitos benéficos da HCQ, não tendo sido relatados quaisquer efeitos laterais. (18)

Costedoat-Chalumeau *et al* conduziu um estudo retrospectivo de 113 gestações em mulheres com doenças do tecido conjuntivo e tratados com HCQ e comparou com 70

gestações com a mesma condição mas não tratadas com antimaláricos. Da análise dos resultados constatou que o *outcome* não foi estatisticamente significativo entre os grupos, assim como não o foi a presença de anomalias congénitas, de parto pré-termo, de morte fetal e de peso fetal à nascença. Apenas existiu diferença significativa na idade gestacional com um valor inferior no grupo HCQ ($p < 0.02$) mas como a atividade da doença não foi avaliada nem foi feita uma análise multivariável, o valor deste resultado não permite contra-indicar o uso de HCQ na gravidez. Pelo contrário, estes resultados suportam, pelo menos preliminarmente, a evidência de que é seguro o uso da HCQ na gravidez. (46)

Clowse *et al* realizou um estudo prospetivo de 257 gestações a fim de avaliar o uso da HCQ nas doentes grávidas com LES, no qual não foram associadas anomalias congénitas aos nados-vivos. Analisando os efeitos benéficos dos antimaláricos neste grupo, verificou que as mulheres que paravam a medicação tinham exacerbações da doença mais frequentes, que aumentava a atividade da doença e que era necessária uma dose mais alta de corticoide para a controlar. Resultados que vão de encontro aos estudos prévios sobre o uso da HCQ, tanto no que respeita à ausência de toxicidade para o feto como nos seus efeitos benéficos para a mãe. (17)

Por outro lado, foi também descrito por Izmirly *et al.*, num estudo caso-controlo de 257 gestações de mães com anticorpo anti-SSA/Ro positivo (40 das quais expostas a HCQ e 217 sem esse tratamento) identificadas após o nascimento de um filho com Lúpus Neonatal (LN) cardíaco. O LN representa uma patologia auto-imune adquirida associada a anticorpos anti-SSA/Ro-SSB/La. As manifestações cutâneas e cardíacas estão bem descritas e associadas a uma mortalidade significativa (17,5%, principalmente fetal/neonatal) e morbidade (70% necessitam de *pacings* permanente). Neste estudo a taxa de recorrência de LN-cardíaco em fetos expostos a HCQ foi de 7,5% (3 de 40), em comparação com 21,2% (46 de 217) no grupo não exposto ($P = 0,050$), ou seja, a HCQ foi protetora neste grupo. Numa análise multivariável com ajuste para a fonte dos dados, a raça / etnia materna e o *status* anti-SSB/La, o uso HCQ permaneceu significativamente associado com uma diminuição do risco de LN-cardíaco (OR: 0,23, CI 95%: 0,06-0,92; $P = 0,037$). (47)

Fica assim demonstrado, com um elevado nível de evidência, que o tratamento com HCQ é seguro durante a gravidez, sem qualquer efeito teratogénico detetável mas que, para além disso, permite uma diminuição da atividade da doença e do número de exacerbações.

Efeitos adversos dos antimaláricos

Os efeitos adversos mais comuns dos antimaláricos incluem sintomas gastrointestinais tais como náuseas e vômitos, bem como erupções cutâneas e cefaleias, sendo que os efeitos mais graves descritos são a retinopatia e cardiomiopatia, este bastante mais raro, para o qual apenas foram encontrados relatos de caso.

Retinopatia

Tanto a HCQ como a CQ, ambos derivados das 4-aminoquinolinas, têm elevada afinidade pela melanina, como tal, acumulam-se nos tecidos ricos neste pigmento, como a pele, a retina e a íris. Como a *clearance* dos antimaláricos é muito lenta, os seus efeitos são contínuos mesmo anos após a cessação do tratamento.

Na retinopatia precoce, podem ser detetados escotomas paracentrais, sem aparentes alterações no fundo de olho. Estas alterações são reversíveis com a descontinuação da HCQ. Na retinopatia avançada, por outro lado, desenvolve-se atrofia parafoveal do epitélio pigmentar da retina para além dos escotomas paracentrais. (48)

Diferentes incidências de retinopatia têm sido relatadas na literatura, com intervalos entre 1-40%, dependendo da definição usada, dos métodos de rastreio e da dose do fármaco. Nos últimos anos, no entanto, a incidência tem vindo a diminuir quer devido a uma menor dosagem utilizada e duração do tratamento, quer ao uso preferencial da HCQ em detrimento da CQ, considerada menos retinotóxica. Isto pode estar parcialmente relacionado com o fato da CQ atravessa a barreira hemato-retiniana, ao contrário da HCQ. (49)

Mavrikakis *et al.*, num estudo prospetivo, propôs-se a determinar a incidência de retinopatia numa coorte de 191 doentes com LES e 335 com AR, tratados com HCQ. Não foi detetada toxicidade retiniana em nenhum dos 526 pacientes durante os primeiros 6 anos de tratamento. No entanto, 2 deles desenvolveram maculopatia aos 8 e 6,5 anos de tratamento, resultando numa incidência de 0,5 % na coorte estudada. (49)

Wolfe *et al.*, num estudo retrospectivo de 3995 doentes encontrou resultados na mesma linha, com uma incidência de 0,65% de retinopatia. Sendo que este valor sobe

para mais de 1% após 7 anos de tratamento com HCQ (1000 g de exposição total, para uma dose máxima de 6,5 mg/Kg/dia). (50)

Já Kobak *et al.*, num estudo retrospectivo de 85 indivíduos com doenças do tecido conjuntivo, tratados com CQ e/ou HCQ, detetou uma incidência de 24,7%, sendo que os doentes em tratamento com CQ estão sob um risco superior de desenvolver retinopatia ($p = 0,001$). (48)

Estes estudos vieram enfatizar a importância do rastreio da retinopatia nos doentes tratados com antimaláricos levando à revisão das recomendações da *American Academy of Ophthalmology*. Apesar de na recomendação anterior se enfatizar a dosagem máxima por peso (6,5 mg/Kg/dia), considera-se agora aceitável a dose diária de 400 mg de HCQ (ou 250 mg de CQ), exceto para os indivíduos de estatura baixa, para os quais a dose deve ser determinada com base no peso corporal ideal para evitar a sobredosagem. Fica também a recomendação para um exame oftalmológico inicial para os doentes que vão iniciar antimaláricos, para servir como um ponto de referência e para descartar maculopatia, que pode ser uma contra-indicação ao seu uso. Deve ser iniciado o rastreio oftalmológico anual aos 5 anos de tratamento (salvo se existirem fatores de risco importantes - Tabela I). (51)

Tabela I - Fatores de risco para retinopatia associada ao uso de HCQ e CQ.

Duração do uso	5 anos
Dose cumulativa	
HCQ	>1000 g (total)
CQ	>460 g (total)
Dose diária	
HCQ	>400 mg/dia (>6.5 mg/Kg)
CQ	>250 mg/dia (>3.0 mg/Kg)
Idade	Idosos
Doença sistémica	Disfunção hepática ou renal
Doença ocular	Doença da retina ou maculopatia

Cardiopatia

A administração crónica de antimaláricos tem vindo a ser associada a toxicidade cardíaca, manifestando-se por cardiomiopatia restritiva e insuficiência cardíaca assim como distúrbios de condução. A patofisiologia deste efeito revela miócitos grandes com vacúolos citoplasmáticos, que se pensa traduzir uma inibição lisossomal dos miócitos,

mediada pelos antimaláricos, com achados clínicos e histológicos que mimetizam a doença de Fabry.

Dezasseis casos foram relatados na literatura (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64), dos quais 11 em doentes com LES, 4 com AR e 1 síndrome de CREST, tratados com antimaláricos (14 com HCQ e 4 com CQ), sendo que a duração mínima de tratamento encontrada foi de 2 anos, com uma dose cumulativa de 164 g. Na apresentação, 15 dos doentes tinham ICC e 7 tinham distúrbios da condução, tendo ocorrido uma melhoria do quadro após a suspensão do fármaco em 11 casos, 1 com necessidade de transplante cardíaco, e tendo havido 4 mortes.

O único estudo observacional encontrado na literatura foi conduzido por Costedoat-Chalumeau *et al.* que se debruçou sobre os eletrocardiogramas (ECG) de 85 doentes tratados há pelo menos 1 ano com HCQ para uma doença do tecido conjuntivo. Tendo concluído que a frequência de distúrbios da condução encontrada não era diferente da esperada para a população geral (ao contrário de resultados anteriores de doentes tratados com CQ) assim como a média dos intervalos PR e QTc estava nos intervalos de referência esperados. (65)

É necessária uma maior consciência da comunidade médica para a toxicidade cardíaca relacionada com os antimaláricos já que o diagnóstico precoce pode salvar vidas. Em todos os casos analisados, a descontinuação do antimaláricos levou a uma melhoria da função cardíaca e potencialmente à reversão do quadro clínico. Apesar da maior segurança relativa da HCQ em comparação com a CQ, vários relatos têm sido feitos em relação a este efeito adverso, como demonstrado anteriormente.

Ao contrário da retinopatia, atualmente não existem diretrizes para o rastreio da cardiotoxicidade relacionada com a HCQ. Newton-Cheh *et al.* (55) sugeriu a realização de um ECG anual, partindo do princípio que existem anormalidades detetáveis na condução cardíaca que precedem a cardiomiopatia. Verificar a existência de sintomas sugestivos de comprometimento cardíaco, como a dispneia de esforço, especialmente nos doentes em doses de HCQ > 400 mg / dia, também poderá ser uma forma de rastrear estes doentes.

Apesar de tudo, a cardiotoxicidade é, globalmente, um efeito secundário raro, cujos fatores envolvidos (risco vascular basal, envolvimento cardíaco da doença de base, efeitos secundários de medicação concomitante, nomeadamente, corticoterapia...) não estão bem esclarecidos. Estudos prospetivos com um maior número de doentes podem responder a estas questões.

Conclusão

No estado atual da medicina, medicina baseada em evidências, dados não suportados por estudos clínicos randomizados são muitas vezes rotulados como duvidosos. No entanto, os resultados dos estudos analisando o papel dos antimaláricos no LES são tão congruentes na mesma direção que, hoje, nem seria ético conduzir ensaios controlados com placebos. Ainda assim, alguns dos efeitos dos antimaláricos nos doentes com LES (sumarizados na Tabela II) carecem de estudos mais robustos com coortes de maior dimensão para ficarem demonstrados com maior propriedade.

Tabela II - Efeitos dos antimaláricos em doentes com LES de acordo com a qualidade da evidência (66)

Qualidade da evidência

Elevada

Diminuição da atividade da doença
Diminuição do número de exacerbações da doença
Aumento da sobrevivência
Segurança na gravidez
Efeito protetor de eventos trombóticos

Moderada

Efeito protetor na lesão de órgão
Efeito benéfico nos níveis séricos de glicose
Efeito benéfico nos níveis séricos de lípidos
Diminuição do risco de LN-cardíaco

Baixa

Diminuição das citocinas pró-inflamatórias
Tratamento adjuvante na remissão da NL
Efeito protetor de neoplasias

Tendo em conta a revisão realizada fica demonstrada a segurança do uso dos antimaláricos, preferencialmente a HCQ em detrimento da CQ, nos doentes com LES. Um dos assuntos mais controversos, o seu uso durante a gravidez, à luz dos novos estudos realizados, perde todo o sentido de existir, ficando demonstrada a segurança quer para mãe quer para o feto. A retinopatia, um dos efeitos adversos mais graves e frequentes, tem recomendação para rastreio oftalmológico anual a partir dos 5 anos de tratamento (ou antes, se existirem fatores de risco importantes) e é maioritariamente um efeito reversível com a suspensão do fármaco. A cardiopatia relacionada com o uso de antimaláricos é um campo ainda em estudo para o qual não existem estudos suficientes

para definir um rastreio e recomendações com segurança. Como tal, é uma área na qual deve ser feito um investimento futuro no sentido de promover a segurança desta classe de fármacos.

Apesar do uso dos antimaláricos há mais de meio século no LES e do avanço recente na caracterização do seu efeito a nível dos TLR, a forma como exercem a sua ação imunomoduladora nestes doentes - comprovadamente eficaz - é ainda largamente desconhecida. Tal como também não é ainda clara de momento a melhor forma de administração deste fármaco. Uma dose fixa para todos os doentes (400mg/dia) é o mais comumente usado, mas dadas as evidências de concentrações séricas resultantes tão díspares fica a dúvida se uma dose baseada em doseamentos seriados não seria mais eficaz e provavelmente mais segura. Estes e outros pontos de interesse e pesquisa (como efeitos ainda desconhecidos e áreas ainda não compreendidas do seu mecanismo de ação) devem ser esclarecidos em estudos futuros no sentido de otimizar o uso desta terapêutica que tomou um lugar em definitivo no tratamento das doenças auto-imunes.

Referências

1. **Rovenský J, Tuchynová A.** Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan;7(3):235-9., pp. 29-92.
2. **T, Dörner.** Therapy: Hydroxychloroquine in SLE: old drug, new perspectives. *Nat Rev Rheumatol.* . 2010 Jan;6(1):10-1.
3. **D'Cruz, D.** Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? *Lupus.* 2001;10(3):148-51.
4. **Walace, D J.** Antimalarials--the 'real' advance in lupus. *Lupus.* 2001;10(6):385-7.
5. **Theofilopoulos AN.** TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. *J Clin Invest.* 2012 Oct 1;122(10):3464-6.
6. **Rifkin IR, Leadbetter EA, Busconi L, Viglianti G, Marshak-Rothstein A.** Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol Rev.* . 2005 Apr;204:27-42.
7. **Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, Chan JH, Uematsu S, Akira S et al.** Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* . 2005 Oct 17;202(8):1131-9.
8. **Panther G., Kuznik A., Jerala R.** Therapeutic applications of nucleic acids as ligands for Toll-like receptors. *Curr Opin Mol Ther.* 2009 Apr;11(2):133-45.
9. **Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R.** Mechanism of Endosomal TLR Inhibition by Antimalarial Drugs and Imidazoquinolines. *J Immunol.* 2011; 186:4794-4804.
10. **Rutz M, Metzger J, Gellert T, Lippa P, Lipford GB, Wagner H et al.** Toll-like receptor 9 binds single-stranded CpG-DNA in a sequence- and pH-dependent manner. *Eur. J. Immunol.* 2004. 34: 2541–2550.
11. **Ermann J, Bermas BL.** The biology behind the new therapies for SLE. *Int J Clin Pract.* 2007 Dec; 61(12):2113-9.
12. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med.* . 1991 Jan 17;324(3):150-4.
13. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P et al.** Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3284-90.
14. **Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, Martinez-Martinez LA, González EB, Dang N et al.** Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus.* 2012 Jul;21(8):830-5.

15. **Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A.** Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. . 2006;15(5):268-75.
16. **Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M.** Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jun;41(6):643-50.
17. **Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M.** Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. . 2006 Nov;54(11):3640-7.
18. **Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR et al.** Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-4.
19. **Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM et al and Group., Lumina Study.** Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):830-9.
20. **Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW et al and Group, LUMINA Study.** Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1473-80.
21. **Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ, Guedj D, Majadla R, Weinberger A, Amit-Vazina M.** Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. *Lupus*. 2002;11(6):356-61.
22. **James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, Jonsson MK, McClain MT, Arbuckle MR et al.** Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):401-9.
23. **Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM et al and Group, LUMINA Study.** Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1168-72.
24. **Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A.** Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
25. **Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S et al.** Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008 Apr;17(4):281-8.
26. **Zheng ZH, Zhang LJ, Liu WX, Lei YS, Xing GL, Zhang JJ et al.** Predictors of survival in Chinese patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2012 Sep;21(10):1049-56.

27. **Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M.** Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. . 2006;15(6):366-70.
28. **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH et al.** Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1771-82.
29. **Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, Elliott JR, Luggen ME, Fries JF et al.** Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):187-93.
30. **Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, Manzi S, Wasko MC.** Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1136-42. doi: 10.3899/jrheum.090994. Epub 2010 May 1. 2010 Jun;37(6):1136-42. doi: 10.3899/jrheum.090994. Epub 2010 May 1.
31. **Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B et al.** Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3569-73.
32. **Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U et al.** Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1887-93.
33. **Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegård J.** Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. . 2003 Sep;48(9):2533-40.
34. **Sachet JC, Borba EF, Bonfá E, Vinagre CG, Silva VM, Maranhão RC.** Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*. . 2007;16(4):273-8.
35. **Cairolí E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF.** Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. . 2012 Oct;21(11):1178-82.
36. **Tam LS, Li EK, Lam CW, Tomlinson B.** Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease. *Lupus*. . 2000;9(6):413-6.
37. **Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M et al.** The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):863-8.
38. **M., Petri.** Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. . 2011 Feb;13(1):77-80. doi: 10.1007/s11926-010-0141-y.

39. **Ho KT, Ahn CW, Alarcón GS, Baethge BA, Tan FK, Roseman Jet al.** Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1303-7. Epub 2005 Jul 19.
40. **Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA.** Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):238-41.
41. **Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM.** Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):29-36.
42. **Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S et al.** An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 May;52(5):1481-90.
43. **Sotelo J, Briceño E, López-González MA.** Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2006 Mar 7;144(5):337-43.
44. **Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide MV, Garmendia M, Pijoan JI, Martinez-Berriotxoa A et al.** Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):815-7.
45. **Borden MB, Parke AL.** Antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus: use in pregnancy. *Drug Saf*. 2001;24(14):1055-63.
46. **Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B et al.** Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3207-11.
47. **Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A et al.** Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012 Jul 3;126(1):76-82.
48. **Kobak S, Deveci H.** Retinopathy due to antimalarial drugs in patients with connective tissue diseases: are they so innocent? A single center retrospective study. *Int J Rheum Dis*. 2010 Aug;13(3):e11-5.
49. **Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M.** The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology*. . 2003 Jul;110(7):1321-6.
50. **Wolfe F, Marmor MF.** Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6):775-84.

51. **Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF and Ophthalmology., American Academy of.** Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* . 2011 Feb;118(2):415-22. doi: 10.1016/j.optha.2010.11.017.
52. **Lee JH, Chung WB, Kang JH, Kim HW, Kim JJ, Kim JH et al.** A case of chloroquine-induced cardiomyopathy that presented as sick sinus syndrome. *Korean Circ J.* 2010 Nov;40(11):604-8.
53. **Hartmann M, Meek IL, van Houwelingen GK, Lambregts HP, Toes GJ, van der Wal AC et al.** Acute left ventricular failure in a patient with hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy. *Neth Heart J.* 2011 Nov;19(11):482-5. doi: 10.1007/s12471-011-0185-2.
54. **Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Delcourt A, Maisonobe T, Dorent R et al.** Cardiomyopathy related to antimalarial therapy with illustrative case report. *Cardiology.* 2007;107(2):73-80. Epub 2006 Jun 22.
55. **Newton-Cheh C, Lin AE, Baggish AL, Wang H.** Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11-2011. A 47-year-old man with systemic lupus erythematosus and heart failure. *N Engl J Med.* . 2011 Apr 14;364(15):1450-60. doi: 10.1056/NEJMcpc1011319.
56. **Abbasi S, Tarter L, Farzaneh-Far R, Farzaneh-Far A.** Hydroxychloroquine: a treatable cause of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* . 2012 Aug 21;60(8):786. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.060.
57. **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 Apr;33(5):336-51.
58. **Muthukrishnan P, Roukoz H, Grafton G, Jessurun J, Colvin-Adams M.** Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: a case report. *Circ Heart Fail.* . 2011 Mar;4(2):e7-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959916.
59. **Keating RJ, Bhatia S, Amin S, Williams A, Sinak LJ, Edwards WD.** Hydroxychloroquine-induced cardiotoxicity in a 39-year-old woman with systemic lupus erythematosus and systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* . 2005 Sep;18(9):981.
60. **Cotroneo J, Sleik KM, Rene Rodriguez E, Klein AL.** Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr.* . 2007 Aug;8(4):247-51. Epub 2006 Apr 5.
61. **Siddiqui AK, Huberfeld SI, Weidenheim KM, Einberg KR, Efferen LS.** Hydroxychloroquine-induced toxic myopathy causing respiratory failure. *Chest.* . 2007 Feb;131(2):588-90.
62. **Soong TR, Barouch LA, Champion HC, Wigley FM, Halushka MK.** New clinical and ultrastructural findings in hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy--a report of 2 cases. *Hum Pathol.* . 2007 Dec;38(12):1858-63.
63. **Azimian M, Gultekin SH, Hata JL, Atkinson JB, Ely KA, Fuchs HA et al.** Fatal antimalarial-induced cardiomyopathy: report of 2 cases. *J Clin Rheumatol.* 2012 Oct;18(7):363-6.
64. **Bae SM, Jung HO, Ihm SM, Kim JJ, Chin JY, Kim TS et al.** Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy that presented as pulmonary hypertension: a newly noted complication. *Cardiology.* 2012;123(3):197-200.

65. **Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C et al.** Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. . 2007 May;46(5):808-10. Epub 2007 Jan 3.

66. **Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S et al and Group., GRADE Working.** Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. . 2004 Jun 19;328(7454):1490.