

**EFEITOS OTOTÓXICOS DA HIDROXICLOROQUINA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

OTOTOXIC EFFECTS OF HIDROXYCHLOROQUINE: A SYSTEMATIC REVIEW

**LAURA FAUSTINO GONÇALVES¹
FERNANDA SOARES AURÉLIO PATATT²
KARINA MARY PAIVA³
PATRÍCIA HAAS⁴**

1. Graduanda em Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC; Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis - SC, Brasil. Email: laurafaustinog@outlook.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0043-4349>.

2. Doutora pela Universidade de Brasília (UnB); Rua Dr. Heitor Blum, 2014. Ap.: 201. Bairro: Estreito. Florianópolis - SC. Email: fernandaurelio@yahoo.com.br; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-9398>.

3. Professora Doutora do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC; Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis - SC, Brasil. Email: kmvianna@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-534X>.

4. Professora Doutora do Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC; Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, Bairro: Trindade; CEP 88040-900 – Florianópolis - SC, Brasil. Email: patricia.haas@ufsc.br; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9797-7755>.

Colaboradores: Concepção e/ou delineamento do estudo: FSAP, MKP, PH. Aquisição, análise ou interpretação dos dados: LFG, PH. Redação preliminar: LFG. Revisão crítica da versão preliminar: FSAP, MKP, PH. Todos os autores aprovaram a versão final e concordaram com prestar contas sobre todos os aspectos do trabalho.

RESUMO

Objetivo: Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA), com o intuito de sistematizar evidências sobre os efeitos ototóxicos da hidroxicloroquina (HCQ). **Métodos:** Para a seleção dos estudos foi utilizada a combinação baseada no Medical Subject Heading Terms (MeSH). Foram utilizadas as bases de dados Medline (Pubmed), LILACS, SciELO e BIREME. O período de busca dos artigos compreendeu janeiro de 2010 a maio de 2020, sem restrição de idioma e localização. **Resultados:** Foram recuperados 148 artigos com potencial de inclusão, sendo que dois artigos responderam a pergunta norteadora que consistiu em buscar evidências dos efeitos ototóxicos da hidroxicloroquina. Esses estudos obtiveram pontuação 11 no protocolo modificado de Pithon et al, para avaliação da qualidade dos mesmos. **Conclusão:** Os estudos relataram uma possível ototoxicidade da HCQ. Alterações audiovestibulares como perda auditiva, síndrome vestibular periférica e zumbido foram evidenciadas em pacientes submetidas à HCQ. A melhora nos exames audiológicos, bem como a regressão da síndrome vestibular após a interrupção do tratamento com HCQ, são argumentos fortes a favor da ototoxicidade causada por este medicamento. Contudo, ainda há divergências sobre a relação de efeitos ototóxicos e o uso da HCQ.

Palavras-chave: Hidroxicloroquina; Audição; Ototoxicidade; Erros de Medicação; Exposição.

ABSTRACT

Objective: To present scientific evidence based on a systematic literature review (PRISMA), in order to systematize evidence on the ototoxic effects of hydroxychloroquine (HCQ). **Methods:** For the selection of studies, the combination based on the Medical Subject Heading Terms (MeSH) was used. The Medline (Pubmed), LILACS, SciELO and BIREME databases were used. The search period for the articles ranged from January 2010 to May 2020, without language and localization restrictions. **Results:** 148 articles with potential for inclusion were retrieved, with two articles answering the guiding question that consisted of seeking evidence of the ototoxic effects of hydroxychloroquine. These studies scored 11 in the modified protocol by Pithon et al, to assess their quality. **Conclusion:** Studies have reported a possible ototoxicity of HCQ. Audio-vestibular changes such as hearing loss, peripheral vestibular syndrome and tinnitus were observed in patients undergoing HCQ. The improvement in audiological exams, as well as the regression of the vestibular syndrome after the interruption of HCQ treatment, are strong arguments in favor of the ototoxicity caused by this medication. However, there are still disagreements about the relationship of ototoxic effects and the use of HCQ.

Keywords: Hydroxychloroquine; Hearing; Ototoxicity; Medication Errors; Exposure.

INTRODUÇÃO

O Sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ) é o análogo da Cloroquina, e este medicamento tem a capacidade de inibir a heme polimerase plasmática. A HCQ é um agente antimalárico comumente utilizado no tratamento do Diabetes Mellitus, de dislipidemias, de coagulopatias, de doenças infecciosas, bem como, algumas doenças autoimunes, incluindo a Síndrome de Sjogren, a artrite reumatóide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES) ⁽¹⁾.

Atualmente esta medicação está em foco por ter sido apontada, mesmo que ainda sem evidências científicas, como uma possibilidade de tratamento para o novo Coronavírus (SARS-CoV-2) ou COVID 19, responsável pela atual pandemia.

Como toda medicação, a HCQ possui efeitos colaterais, sendo que os mais comuns incluem náusea, diarreia, prurido, erupção cutânea e hiperpigmentação. O efeito mais grave da terapia com HCQ, consiste na toxicidade ocular, que deve ser monitorado rotineiramente ⁽²⁾. Além desses, várias publicações apontam os efeitos ototóxicos desta medicação, que pode estar associada a graus variáveis de destruição das células ciliadas sensoriais cocleares, diminuição da população neuronal, alteração das estruturas de suporte e atrofia e vacuolização da estria vascular como consequência possível da isquemia ⁽³⁾, sendo os principais sintomas o zumbido, a perda auditiva sensorineural e a vertigem ⁽⁴⁾. Perda auditiva após terapia prolongada com HCQ ^(5,6,7), bem como efeitos ototóxicos em indivíduos submetidos a HCQ por curto espaço de tempo ^(8,9) já foram relatados na literatura.

A ototoxicidade relacionada a medicamentos é definida por um distúrbio transitório ou permanente da função auditiva e/ou vestibular induzida por substâncias terapêuticas ⁽¹⁰⁾ e prejudica as atividades funcionais e a qualidade de

vida dos pacientes, podendo aparecer após períodos de uso relativamente curtos e em doses baixas ^(11,9,7).

Devido a pandemia do COVID-19 e o uso indiscriminado da HCQ, sem comprovação científica da sua eficácia no tratamento desta patologia, julgou-se importante apresentar evidências científicas sobre os efeitos ototóxicos desta medicação sobre os sujeitos tratados.

A partir do exposto, o presente estudo tem como objetivo apresentar evidências científicas, com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA), sobre os efeitos ototóxicos da HCQ, visando responder à seguinte pergunta norteadora da pesquisa: Existem efeitos ototóxicos no uso da hidroxicloroquina em pacientes?

MATERIAL E MÉTODOS

CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA - ⁽¹²⁾. As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (Pubmed) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), SciELO (<http://www.scielo.br/>) e BIREME (<https://bvsalud.org/>) sem restrição de idioma e localização, no período de janeiro de 2010 a maio de 2020. Para complementar, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos incluídos na pesquisa e busca por literatura cinza no Google Scholar. A pesquisa

foi estruturada e organizada na forma PICOS, que representa um acrônimo para População alvo, a Intervenção, Controle, “Outcomes”, “Study” (Quadro1).

<INSERIR QUADRO 1>

Os descritores foram selecionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading Terms (MeSH). Foram propostas para as buscas os seguintes descritores e operadores booleanos: (hydroxychloroquine) and (chloroquine) and (malaria) and (covid-19) or (diabetes melitus) or (systemic lupus erythematosus) or (rheumatoid arthritis) or (dyslipidemia) or (sjogren's syndrome) or (ototoxicity) and (audiology).

CRITÉRIO DE SELEÇÃO

Critérios de inclusão

Os desenhos dos estudos selecionados consistiram em estudo descritivo, estudo transversal, estudo de coorte e estudo de caso. Foram incluídos estudos sem restrição de idioma e localização, no período de janeiro de 2010 a maio de 2020 para busca dos artigos. Foram excluídos estudos publicados no formato de Cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. O Quadro 2 representa os critérios de inclusão e exclusão desenvolvidos nesta pesquisa. Esses estudos obtiveram pontuação maior que seis no protocolo modificado de Pithon et al., ⁽¹³⁾ para avaliação da qualidade dos mesmos.

<INSERIR QUADRO 2>

Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos publicados no formato de Cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. Estudos que não tenham descrito ou que foram pouco claros ou indisponíveis representados no Quadro 2.

ANÁLISE DE DADOS

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada pelos pesquisadores em Programa Excel®, na qual os dados extraídos foram adicionados inicialmente por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Para os dados obtidos dos estudos elegíveis, estes também foram transportados para uma planilha em mesmo programa, a fim de organizar os resultados como descrito na Figura 1.

Inicialmente foram selecionados 148 artigos, restando 145 após exclusão por repetição; em seguida, os títulos foram analisados e 138 trabalhos foram excluídos por não responderem os critérios de inclusão, restando sete artigos. Posteriormente, três artigos foram excluídos por abstracts, restando quatro trabalhos para leitura na íntegra. Destes, dois foram excluídos após a leitura e dois inclusos na revisão (Figura 1).

<INSERIR FIGURA 1>

Os dados extraídos dos estudos foram analisados de forma descritiva. O reduzido número de estudos encontrados e a falta de homogeneidade entre as

variáveis extraídas, não permitiram a realização de metanálise. Conforme descrito anteriormente, uma análise criteriosa da qualidade dos estudos foi realizada.

RESULTADOS

Nesta pesquisa dois artigos foram potencialmente elegíveis e assim selecionados para serem avaliados na íntegra ^(14,15), por atenderem a todos os critérios pré-determinados e responderem à pergunta norteadora: há efeitos ototóxicos causados pelo uso da hidroxicloroquina?

Os estudos ^(14,15) selecionados para esta revisão sistemática foram do tipo relato de caso. Na análise foram categorizados segundo o tema investigado que indicava o uso da hidroxicloroquina e efeitos ototóxicos causados durante o uso no tratamento de pacientes. Em relação à avaliação de qualidade, os estudos atingiram a pontuação 11, portanto, apresentam alta qualidade para sua inclusão e análise. É possível verificar no Quadro 3, as características principais das pesquisas incluídas para análise.

<INSERIR QUADRO 3>

A primeira pesquisa selecionada foi realizada por um grupo de Farmacovigilância Francesa ⁽¹⁴⁾ e relata o caso de uma paciente do sexo feminino diagnosticada com Lúpus Sistêmico (LS) que foi tratada inicialmente com HCQ, contudo, a data exata do início do tratamento não é conhecida. Aos 33 anos de idade, vários anos após o início do tratamento com HCQ de 400 mg/dia, a paciente apresentou uma perda auditiva súbita bilateral associada à síndrome vestibular. A ressonância magnética (RM) não constatou lesões no tronco

cerebral. Após a ingestão de três doses de 1000 mg de metilprednisolona, a paciente recuperou parcialmente a audição, fato constatado com uma melhora na audiometria de controle.

Os pesquisadores ⁽¹⁴⁾ consideraram a hipótese de perda auditiva devido ao uso de HCQ e o tratamento foi suspenso, sendo a medicação substituída pelo metotrexato (15 mg/semana). Em exame clínico realizado seis meses após diagnóstico da perda auditiva súbita, foi constatada regressão da alteração, contudo havia um comprometimento auditivo não percebido pela paciente. O tratamento com metotrexato associado a glicocorticóides foi mantido por cerca de 15 anos, quando a paciente apresentou dores articulares. Nesse contexto, o tratamento com HCQ foi reintroduzido na dose de 400 mg/dia, 5 dias por semana. Três meses depois a paciente apresentou síndrome vestibular periférica, e em consulta otorrinolaringológica foi diagnosticada com neurite, porém a ressonância magnética cerebral centrada na orelha interna e nos ângulos pontocerebelares não apresentou particularidade. A HCQ foi suspensa no mês seguinte, ou seja, quatro meses após início do tratamento com esta medicação.

Quatro meses após suspensão da HCQ a consulta otorrinolaringológica revelou perda auditiva bilateral de grau leve (30 dB) para frequências de 1000 Hz. No mês subsequente foi iniciado o tratamento com metilprednisolona 800 mg, sendo que cinco meses após não foi constatada melhora subjetiva dos limiares auditivos, porém não houve recorrência da síndrome vestibular ou agravamento da perda auditiva ⁽¹⁴⁾.

O segundo estudo selecionado foi publicado recentemente e desenvolvido pelo Departamento de Reumatologia e Imunologia Clínica da Índia ⁽¹⁵⁾, o qual aborda o caso de uma paciente do sexo feminino, de 51 anos, diagnosticada com

doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e tratada com HCQ (400mg/dia) e esteróides (40 mg / dia de prednisolona com redução gradual para 5 mg/dia e mantido) por um ano. Em terapia, ela se queixou de zumbido e piora gradual da audição no decorrer de seis meses. Não havia histórico de vertigem, vômito ou outras características de envolvimento do sistema vestibular. Na consulta otorrinolaringológica, a paciente foi diagnosticada com perda auditiva sensorineural leve de origem idiopática.

A audiometria tonal liminar (ATL) realizada seis meses após o início do tratamento com HCQ mostrou uma progressão da perda com uma diminuição de cerca de 20 dB em ambas as orelhas. A avaliação otorrinolaringológica não evidenciou causa anatômica para perda auditiva. Os níveis de açúcar no sangue e a função tireoidiana estavam normais. Ao revisar o histórico de medicamentos, a paciente não utilizou nenhuma medicação com potencial para toxicidade auditiva, exceto a HCQ. O tratamento com HCQ foi interrompido. Foi iniciado o tratamento com micofenolato de mofetil e a dose de prednisolona foi aumentada para 10 mg/dia. A ATL foi repetida três meses após a interrupção da HCQ e mostrou estabilização da audição com melhora dos limiares.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa objetivou apresentar evidências científicas sobre os efeitos ototóxicos da HCQ.

Os medicamentos antimaláricos são prescritos há anos por serem de baixo custo e apresentarem um bom desempenho no tratamento ⁽¹⁶⁾, principalmente a HCQ ⁽¹⁷⁾. No entanto, alguns casos de toxicidade audiovestibular são relatados após o uso deste medicamento ^(6,11,18,9,7).

Em ambos os estudos selecionados para esta pesquisa ⁽¹⁴⁾ foi constatada ototoxicidade devido ao uso de HCQ no tratamento dos pacientes. Em um dos estudos ⁽¹⁵⁾ a ototoxicidade justifica-se pela ausência de histórico de uso de outras medicações ototóxicas pela paciente, além da HCQ, somado à ausência de alteração anatômica, de alterações nos níveis de açúcar no sangue e na função tireoidiana, além da estabilização auditiva com melhora de alguns limiares auditivos após a descontinuação da medicação. Na outra publicação ⁽¹⁴⁾, a ototoxicidade foi atribuída ao uso da HCQ em decorrência da regressão dos efeitos auditivos e vestibulares (perda auditiva súbita bilateral associada à síndrome vestibular) pouco tempo após a suspensão da medicação, somado ao fato da paciente ter desenvolvido uma síndrome vestibular periférica três meses após a reintrodução da medicação e, logo após, uma perda auditiva foi diagnosticada.

A ototoxicidade da HCQ pode estar associada a diferentes graus de deterioração das células ciliadas sensoriais cocleares, atrofia e vacuolização da estria vascular ⁽¹⁹⁾. O zumbido, a perda auditiva sensorineural e a vertigem são os principais sintomas relacionados ao medicamento ⁽⁴⁾.

No banco de dados francês de farmacovigilância, em dezembro de 2015, foram registrados 23 casos de perda auditiva durante o tratamento com HCQ, sendo que em nenhum caso foi constatada reintrodução positiva ⁽¹⁴⁾. Em 17 casos, a HCQ foi o único medicamento suspeito. A perda auditiva frequentemente é súbita e pode ser unilateral (8 casos) ou bilateral (7 casos). Em quase metade dos casos, sintomas cocleovestibulares, como tontura e/ou zumbido, estavam associados. O tempo para o início dos distúrbios variou de alguns dias a vários anos de tratamento. Na maioria dos casos o dano foi irreversível, em sete casos

foi observada uma melhora total ou parcial da audição e, em dois sujeitos a evolução não foi relatada ⁽¹⁴⁾.

Estudo desenvolvido por pesquisadores da Universidade Médica de Lodz (Polônia) constatou que 28,6% (n=10) dos sujeitos estudados desenvolveram perda auditiva sensorineural e, dos pacientes que desenvolveram perda auditiva, 80% realizavam tratamento com difosfato de cloroquina. Esta pesquisa evidenciou, ainda, que a tontura e o zumbido são os sintomas vestibulococleares referidos com maior frequência, estando ao menos um deles presentes nos pacientes tratados com a referida droga ⁽¹⁸⁾. Estas queixas também foram descritas em outras publicações ^(19,20), sendo o zumbido referido em um dos estudos selecionados para esta revisão sistemática.

Em contrapartida, estudo publicado recentemente relata que as alterações auditivas encontradas nos pacientes tratados com HCQ são consequência da própria patologia em tratamento, pois a maioria das alterações foi encontrada em pacientes que não estavam sendo tratados com antimaláricos ⁽²¹⁾.

Percebeu-se que os estudos admitidos para essa revisão sistemática divergiram, em parte, quanto ao intervalo de tempo entre o início do tratamento com a HCQ e o aparecimento dos efeitos auditivos e vestibulares, visto que em um deles a paciente fez uso da droga por muitos anos antes do primeiro episódio de surgimento dos sintomas ⁽¹⁴⁾ e no outro os efeitos apareceram poucos meses após início do tratamento ⁽¹⁵⁾. Alteração auditiva após terapia prolongada com HCQ ^(5,6,7), bem como efeitos ototóxicos em indivíduos submetidos a HCQ por curto espaço de tempo ^(8,11,9) já foram relatados na literatura.

Em pesquisa realizada com 28 indivíduos, os sintomas audiovestibulares ocorreram dentro de 24 horas após o início do tratamento com HCQ, em quatro

pacientes. No entanto, 53% das complicações foram relatadas após transcorrido um mês do início do uso dos medicamentos e dois sujeitos apresentaram efeitos adversos graves com sequelas funcionais significativas e irreversíveis (perda auditiva em um paciente e perda auditiva e vertigem em outro paciente) ⁽²²⁾.

Há autores que defendem que a maioria dos casos de ototoxicidade relacionada à HCQ ocorreu após uso prolongado ⁽¹¹⁾. Relatos anteriores sugeriram que a ototoxicidade do HCQ está relacionada a doses mais altas e a uso em longo prazo ⁽⁵⁾.

Outro aspecto que deve ser ressaltado é a reversibilidade dos efeitos auditivos e vestibulares que varia intra e entre os estudos. No primeiro episódio de alteração evidenciado no primeiro estudo ⁽¹⁴⁾ verificou-se reversibilidade dos efeitos após suspensão da HCQ e tratamento com metilprednisolona, porém os efeitos que surgiram após a reintrodução da HCQ não foram completamente solucionados após suspensão da droga, não sendo constatada melhora subjetiva dos limiares auditivos. Já no segundo estudo ⁽¹⁵⁾ a ATL, repetida três meses após a interrupção da HCQ, mostrou estabilização da audição com melhora dos limiares. Não há consenso na literatura quanto à reversibilidade das alterações auditivas e vestibulares, as quais se mostraram reversíveis em alguns estudos ^(8,9) e irreversíveis em outros ^(5,7).

Relatos anteriores sugeriram que a ototoxicidade da HCQ é reversível se detectada precocemente. No entanto, as primeiras manifestações de lesão coclear só podem ser detectadas por potenciais evocados auditivos, o que pode não ser viável na prática clínica ⁽¹¹⁾.

CONCLUSÃO

Os estudos relataram uma possível ototoxicidade da HCQ. Alterações audiovestibulares como perda auditiva, síndrome vestibular periférica e zumbido foram evidenciadas em pacientes submetidas à HCQ. A melhora nos exames audiológicos, bem como a regressão da síndrome vestibular após a interrupção do tratamento com HCQ, são argumentos fortes a favor da ototoxicidade causada por este medicamento. Contudo, ainda há divergências sobre a relação de efeitos ototóxicos e o uso da HCQ.

REFERÊNCIAS

1. Ponticelli C; Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(3): 411-19.
2. Patil A, Jerang Y, Mathew J. Hydroxychloroquine- Induced Auditory Toxicity. *Indian J Rheumatol.* 2020; 15(1): 53-5.
3. Hadi U, Nuwayhtd N, Hasbini AS: Chloroquine ototoxicity: an idiosyncratic phenomenon. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 114:491-3.
4. Figueiredo MC, Atherino CCCT, Monteiro CV, Levy RA. Antimalarials and Ototoxicity. *Rev Bras Reumatol.* 2004; 44:212-4.
5. Coutinho MB, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;62(1):53-7.
6. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol* 2007, 26:1809-10.
7. Fernandes MRN, Soares DBR, Thien C, Carneiro S. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *An. Bras. Dermatol.* 2018;93(3):474-5.
8. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(5):203-4.
9. Khalili, H; Dastan, F; Manshadi, S. A case report of hearing loss post use of hydroxychloroquine in a HIV-infected patient. *Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences.* 2014; 22(1): 1-4.
10. Dauman R, Dulon D: Ototoxicidad medicamentosa. *Encyclopedie Médico-Chirurgicale.* 1995; 20:184.

11. Lim SC; Tang SP. Hydroxychloroquine-induced ototoxicity in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14: 1-2.
12. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1.
13. Pithon MM, Santos;Anna LI, Baião FC, dos Santos RL, Coqueiro Rda S, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: A systematic review. *J Dent.* 2015;43:297-308.
14. Chatelet JN, Auffret M, Combret S, Bondon-Guitton E, Lambert M, Gautier S. Surdit  sous-hydroxychloroquine: premier cas de r introduction positive et analyse de la base fran aise de pharmacovigilance. *Rev Med Interne.* 2016; 38 (5): 340-43.
15. Patil A, Jerang Y, Mathew J. Hydroxychloroquine- Induced Auditory Toxicity. *Indian J Rheumatol.* 2020; 15(1): 53-5.
16. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20–8.
17. Marmor MF, Kellner U, Lai TY. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118:415–22.
18. Maciaszczyk, K; Durko, T; Waszczkowska, E; Erkiert-Polguj, A; Pajor, A. Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Auris Nasus Larynx*, 2011;38(1): 26-32.

19. Cecatto; Garcia, R; Costa, K.; Anti, Sônia M. A.; Longone, E; Rapoport, P.;
Perda auditiva sensorineural no lúpus eritematoso sistêmico: relato de três casos: relato de três casos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004; 70(3):398-403.
20. Batuecas-caletrio,A;Pino-Montes, J; Cordero-Civantos Mi; Lopez-Escamez, J. Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013; 22(5): 437-42.
21. Tanaka, E. Audiological aspects of systemic lupus erythematosus carriers users of antimalaric medication. *Revista Médica do Paraná*. 2019; 1(77): 9-1.
22. Chiche JN, Mancini J, Dagher N, Taugourdeau S, Thomas G, Brunet C, Bornet C, Pastor MJ, Chiche L. Antimalarial ototoxicity: a underdiagnosed complication? A study of spontaneous reports to the French Pharmacovigilance Network. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(9): 1586.

QUADRO 1. Descrição dos componentes do PICOS

Acrônimo	Definição
P	Pacientes
I	Hidroxicloroquina
C	Ototoxicidade
O	Medicamento
S	Estudo descritivo Estudo transversal Estudo observacional

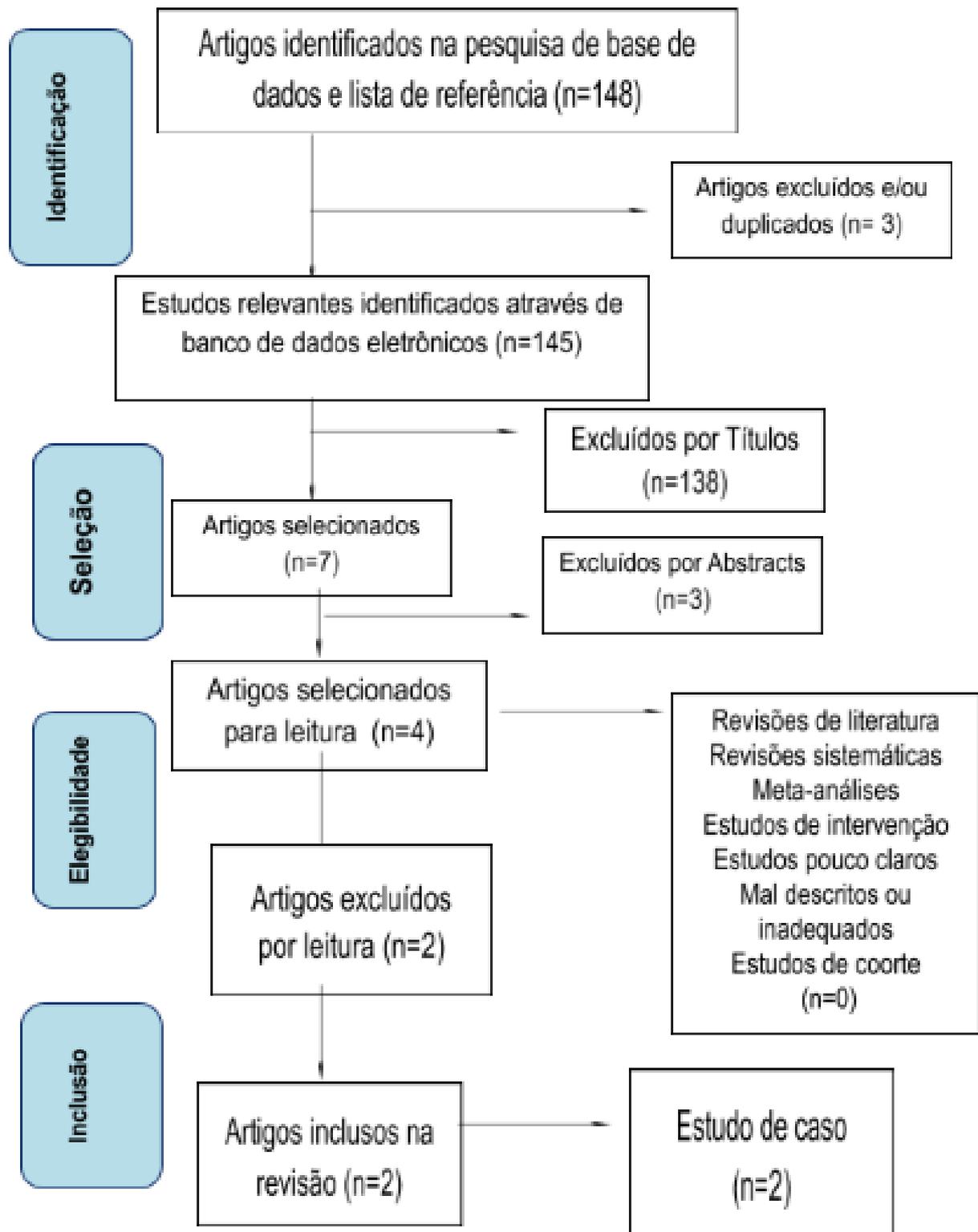
Fonte: Desenvolvido pelos autores.

QUADRO 2. Síntese dos critérios de inclusão/exclusão

Crítérios de Inclusão	
Delineamento	Relatos de casos Estudos de casos e controle Ensaio clínico controlado Estudos de coorte Estudos em triagem Estudos observacionais
Localização	Sem Restrição
Idioma	Sem restrição
Crítérios de Exclusão	
Delineamento	Cartas ao editor Diretrizes Revisões de literatura Revisões sistemáticas Meta-análises
Estudos	Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Forma de publicação	Apenas resumo

Fonte: Desenvolvido pelos autores

FIGURA 1. Fluxograma de busca e análise dos artigos



Fonte: Desenvolvido pelos autores.

QUADRO 3.Síntese do artigo incluído

Autor/ Ano/ Local de publicação	Objetivo	Exames	Histórico das Medicações	Resultados	Conclusão
Chatelet, Auffret, Combret 2016 França	Relatar o caso de uma paciente tratada com HCQ que apresentou perda auditiva melhorando com a retirada do	Avaliação auditiva através da audiometria tonal liminar e diagnosticada com perda auditiva súbita bilateral. Ressonância magnética (MRI) do cérebro no qual não havia	Uso de HCQ com 400 mg/dia. Tratamento da ototoxicidade com três doses de 1000 mg de metilprednisolona Uso de metotrexato (15 mg/semana) associado a	Após o uso da metilprednisolona a perda auditiva foi parcialmente resolvida com uma melhora na audiometria. Considerou-se a hipótese de perda auditiva ligada ao HCQ e o tratamento foi interrompido. Após	Possível ototoxicidade devido ao uso da HCQ.

	medicamento.	lesões no tronco cerebral. Nova consulta otorrinolaringológica, quatro meses após a segunda suspensão da HCQ, na qual foi evidenciada estabilização da perda auditiva.	glicocorticoides, por 15 anos. Reintrodução da HCQ, 400mg/dia, 5 dias por semana, com posterior suspensão.	15 anos de tratamento com metotrexato associado a glicocorticoides, houve a necessidade de reintrodução da HCQ. Três meses após a reinserção da droga a paciente apresentou síndrome vestibular periférica e pouco tempo depois foi diagnosticada uma perda auditiva bilateral de grau	
--	--------------	---	---	--	--

				leve. Após nova interrupção da HCQ não houve recorrência da síndrome vestibular nem agravamento da perda auditiva.	
Patil, Jerang, Matthew 2020 Índia	Relatar o caso de uma mulher de meia idade que desenvolveu toxicidade auditiva	Acompanhamento audiológico através da audiometria tonal liminar, na qual a paciente foi diagnosticada com perda auditiva sensorineural	Tratada com HCQ (400 mg/dia) e esteróides (40 mg/dia de prednisolona com redução gradual para 5 mg / dia e mantida) por 1 ano.	Em terapia, ela se queixou de zumbido e piora gradualmente da audição. Não havia histórico de vertigem, vômito ou outras características do	Foi demonstrado ototoxicidade pelo uso da HCQ.

	devido ao uso de HCQ.	leve idiopática com piora nos limiares, seis meses após início do tratamento com HCQ, e melhora dos limiares após interrupção do tratamento.	Após suspensão da HCQ, iniciou-se tratamento com micofenolato de mofetil e a dose de prednisolona foi aumentada para 10 mg/dia.	envolvimento do sistema vestibular. Diagnosticada com perda auditiva sensorineural leve idiopática. A paciente não utilizou nenhuma medicação com potencial para toxicidade auditiva, exceto a HCQ. A repetição do audiograma obtido após a descontinuação do uso de HCQ	
--	-----------------------	--	---	---	--

				mostrou estabilização auditiva, com melhora nos limiares auditivos, bilateralmente.	
--	--	--	--	--	--

Legenda: HCQ = Hidroxicloroquina

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

