

**PRINCIPAIS FATORES QUE LEVAM AO DESENVOLVIMENTO DE MACULOPATIA
POR USO PROLONGADO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA****MAIN FACTORS LEADING TO THE DEVELOPMENT OF MACULOPATHY DUE TO
PROLONGED USE OF CHLOROQUINE AND HYDROXYCHLOROQUINE****PRINCIPALES FACTORES QUE CONDUCEN AL DESARROLLO DE MACULOPATÍA
POR EL USO PROLONGADO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA**

10.56238/revgeov17n2-005

Helena Nicoletti de Barcellos

Graduanda de medicina

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: helena.barcellos@sou.unaerp.edu.br

Rafael Estevão de Angelis

Doutor em oftalmologia

Instituição: Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

E-mail: deangelisre@gmail.com

RESUMO

A maculopatia associada ao uso prolongado de cloroquina e hidroxicloroquina tem se tornado um tema cada vez mais discutido, principalmente pelo fato de muitos pacientes fazerem uso crônico dessas medicações e, frequentemente, em doses superiores às recomendadas. Um dos principais erros relatados refere-se ao cálculo inadequado da dose, que anteriormente era baseado no peso ideal, em vez do peso real do paciente. A identificação desse equívoco contribuiu para a redução do risco de desenvolvimento da maculopatia, embora não tenha sido suficiente para eliminá-lo completamente. Além da dose diária, o tempo de uso mostrou-se um fator determinante para a toxicidade retiniana, sendo o período superior a cinco anos considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento da maculopatia. Ademais, outros fatores associados também foram identificados, como hepatopatias, retinopatias prévias, idade avançada, fatores genéticos, entre outros. Dessa forma, os estudos permitem estabelecer uma relação clara entre fatores sistêmicos e externos ao organismo e o aumento da probabilidade de evolução da maculopatia induzida por cloroquina e hidroxicloroquina.

Palavras-chave: Maculopatia. Cloroquina. Fatores de Risco. Hidroxicloroquina. Uso Prolongado. Toxicidade.

ABSTRACT

Maculopathy associated with prolonged use of chloroquine and hydroxychloroquine has become an increasingly discussed topic, mainly because many patients use these medications chronically and often at higher doses than recommended. One of the main reported errors involves improper dose calculation, which was previously based on the patient's ideal body weight rather than actual body weight. The identification of this error has helped reduce the risk of developing maculopathy, although it has not been sufficient to eliminate it completely. In addition to the daily dose, duration of use has



proven to be a determining factor in retinal toxicity, with treatment periods longer than five years considered an important risk factor for the development of maculopathy. Furthermore, other associated factors have been identified, such as liver disease, pre-existing retinopathy, advanced age, genetic factors, among others. Thus, studies allow us to establish a clear relationship between systemic and external factors and an increased likelihood of progression of chloroquine- and hydroxychloroquine-induced maculopathy.

Keywords: Maculopathy. Chloroquine. Risk Factors. Toxicity. Long Term Use. Hydroxychloroquine.

RESUMEN

La maculopatía asociada al uso prolongado de cloroquina e hidroxicloroquina se ha convertido en un tema cada vez más discutido, principalmente debido al hecho de que muchos pacientes utilizan estos medicamentos de forma crónica y, con frecuencia, en dosis superiores a las recomendadas. Uno de los principales errores reportados se refiere al cálculo inadecuado de la dosis, que anteriormente se basaba en el peso ideal en lugar del peso real del paciente. La identificación de este error contribuyó a reducir el riesgo de desarrollar maculopatía, aunque no fue suficiente para eliminarlo por completo. Además de la dosis diaria, el tiempo de uso ha demostrado ser un factor determinante para la toxicidad retiniana, considerando un período superior a cinco años como un importante factor de riesgo para el desarrollo de maculopatía. Asimismo, se han identificado otros factores asociados, como hepatopatías, retinopatías previas, edad avanzada, factores genéticos, entre otros. De este modo, los estudios permiten establecer una relación clara entre los factores sistémicos y externos al organismo y el aumento de la probabilidad de progresión de la maculopatía inducida por cloroquina e hidroxicloroquina.

Palabras clave: Maculopatía. Cloroquina. Factores de Riesgo. Toxicidad. Uso a Largo Prazo. Hidroxicloroquina.



1 INTRODUÇÃO

O termo maculopatia refere-se a um amplo espectro de doenças oftalmológicas que acometem a região da mácula, uma pequena área localizada no fundo de olho, com aproximadamente 1,5 mm de diâmetro. Apesar de suas dimensões reduzidas, a mácula é a principal responsável pela visão central, pois concentra a maior quantidade de fotorreceptores da retina. As medicações conhecidas como antimaláricas, exemplificadas pela cloroquina e a hidroxicloroquina, são amplamente empregadas no manejo de diversas doenças reumatológicas, como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatóide, a síndrome de Sjögren, entre outras condições inflamatórias e autoimunes. A chamada maculopatia tóxica é definida pela presença de defeitos bilaterais e reproduzíveis no campo visual, os quais podem ser identificados por meio da tela de Amsler ou da perimetria automatizada. O diagnóstico precoce é possível com a utilização de exames de imagem, destacando-se a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a retinografia com autofluorescência, que permitem a detecção de alterações estruturais iniciais da retina antes do aparecimento de sintomas visuais mais evidentes. Embora a incidência de toxicidade retiniana associada ao uso dessas drogas seja considerada baixa, mesmo quando respeitadas as doses máximas recomendadas, sua ocorrência apresenta grande relevância clínica, uma vez que pode resultar em comprometimento visual significativo e irreversível. O surgimento de alterações retinianas e maculares parece estar mais relacionado à dose diária utilizada do que propriamente à duração do tratamento, embora doses elevadas e tratamentos prolongados aumentem de forma expressiva o risco de desenvolvimento da toxicidade. Dessa forma, este estudo propõe a elucidação dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da maculopatia tóxica, bem como a apresentação de recomendações de cuidados e monitorização oftalmológica. Além de contribuir para a base do conhecimento científico, a relevância deste trabalho justifica-se pela necessidade de um entendimento mais aprofundado do cenário atual, visando possibilitar intervenções precoces e fomentar estudos futuros voltados ao aprimoramento dos métodos diagnósticos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

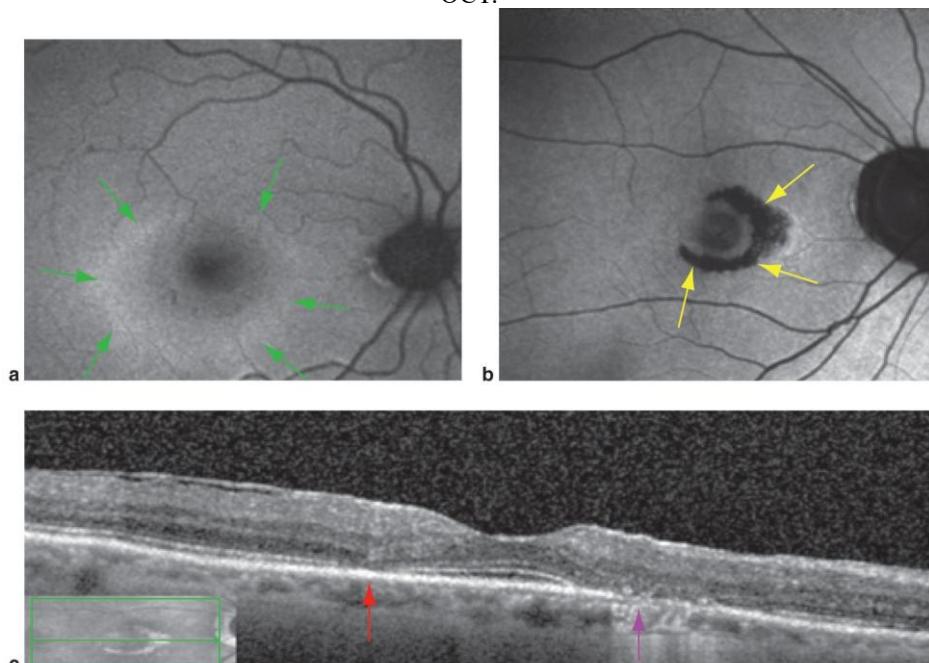
2.1 PADRÕES DE TOXICIDADE RETINIANA

A toxicidade retiniana pode ser induzida pelo uso de diversos medicamentos e manifestar-se por diferentes padrões clínicos. Na maioria dos casos, essas alterações tendem a ser reversíveis após a descontinuação do agente causador. No entanto, em determinados pacientes pode ocorrer perda visual permanente, mesmo após a suspensão do medicamento incitante. Algumas drogas apresentam potencial de toxicidade direta sobre as células da retina ou sobre o epitélio pigmentar da retina (EPR), sendo a maculopatia pigmentar a manifestação clínica mais frequentemente observada. Entre os principais medicamentos associados a esse tipo de toxicidade destacam-se os derivados da cloroquina (cloroquina e hidroxicloroquina), as fenotiazinas (tioridazina e clorpromazina), o pentosano



polissulfato de sódio, a clofazimina, a didesoxiinosina, a deferoxamina, o ritonavir, os agentes alquilantes (como a cisplatina e o BCNU), o iodato de potássio ou de sódio e o denileukin difitox. Além da maculopatia pigmentar, outras formas de toxicidade retiniana incluem o desenvolvimento de descolamentos serosos da retina, bem como edema e atrofia, que são descritos principalmente em casos de intoxicação por quinino. Essas manifestações reforçam a importância do reconhecimento precoce da toxicidade medicamentosa e da monitorização oftalmológica adequada em pacientes expostos a fármacos com potencial retinotóxico (Melles RB, 2014; Mahon GJ, 2003).

FIGURA 1 - Hydroxychloroquine toxicity. Bull's eye-maculopathy seen on FAF and IS/OS irregularities seen on SD-OCT.



Fonte: © 2020 American Academy of Ophthalmology

A figura acima ilustra, de forma prática, o padrão de deposição da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ) em um olho de boi, evidenciando um acometimento bilateral característico. Observa-se, inicialmente, uma degeneração do epitélio pigmentar da retina (EPR) na região parafoveal, com preservação da ilha foveal, achado típico das fases mais avançadas da toxicidade retiniana induzida por essas drogas. Entretanto, a tendência atual é que imagens com esse grau de comprometimento tornem-se cada vez menos frequentes na prática clínica, uma vez que os métodos diagnósticos atualmente recomendados possibilitam a identificação da toxicidade por HCQ em estágios mais precoces, antes que as lesões do EPR se tornem visíveis à fundoscopia ou aos exames de imagem convencionais.(Melles RB, 2015)

2.2 INTERAÇÃO DA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA NAS CÉLULAS:

Os mecanismos exatos envolvidos na toxicidade retiniana induzida pelos derivados da



cloroquina ainda não são completamente elucidados. Sabe-se, entretanto, que essas drogas apresentam elevada afinidade pela melanina, o que favorece sua ligação e acúmulo no epitélio pigmentar da retina (EPR) e na úvea. Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar essa interação, incluindo a inibição da reciclagem do retinol, a disfunção lisossomal e a toxicidade primária direta sobre as células retinianas. Nesse contexto, a compreensão da farmacocinética da hidroxicloroquina (HCQ) torna-se fundamental tanto para o diagnóstico adequado quanto para a previsão do risco de progressão para maculopatia tóxica (Mahon GJ, 2003).

A HCQ é uma 4-aminoquinolona, altamente solúvel em água, absorvida pelo trato gastrointestinal e amplamente distribuída pelos tecidos periféricos, apresentando um alto volume de distribuição sistêmica. Em estudo histopatológico que avaliou o padrão de deposição do pigmento nos vasos retinianos, observou-se destruição de cones e bastonetes, associada ao acúmulo de células pigmentadas nas camadas nuclear externa e plexiforme externa. Em contrapartida, os vasos retinianos, as células ganglionares e a camada nuclear interna não apresentaram alterações significativas (Costedoat-Chalumeau N, 2015).

Estudos experimentais demonstram que altas doses desses fármacos exercem efeitos agudos sobre o metabolismo das células retinianas; contudo, ainda não está claramente estabelecida a relação entre esses efeitos de curto prazo e o dano lento e progressivo que caracteriza a toxicidade retiniana crônica observada na prática clínica. A presença de melanina no EPR pode atuar como um reservatório, contribuindo para a concentração e prolongamento dos efeitos tóxicos dessas substâncias. Em modelos animais, tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo*, é possível observar lesões retinianas decorrentes da exposição à cloroquina. Entretanto, evidências mais recentes sugerem que, em humanos, as camadas internas da retina não são significativamente acometidas. Na prática clínica, o dano primário parece ocorrer nos fotorreceptores, com degeneração da camada nuclear externa e consequente disfunção secundária do EPR. A predileção da doença pela região macular sugere que fatores como a absorção luminosa e o metabolismo elevado dos cones e bastonetes desempenhem papel relevante na patogênese da maculopatia tóxica, embora essa hipótese ainda permaneça, em grande parte, no campo da especulação.(McChesney EW, 2000)

2.3 OS FATORES DE RISCO:

Os fatores de risco pelo uso de antimáláricos que aumentam a chance de desenvolver maculopatia, descrito pela Academia Americana de Oftalmologia em 2016, foram categorizados como critérios maiores e menores.

Os critérios menores são:

- **Idade maior que 60 anos:** Pacientes idosos parecem ter risco aumentado, em função do tecido envelhecido ser menos resistente a toxicidade medicamentosa. No entanto, um estudo



demográfico recente não mostrou uma associação significativa da idade com o risco aumentado.

- **Presença de hepatopatia:** Sabe - se que o fígado participa da metabolização dos antimaláricos, portanto a dificuldade nesse processo por doença prévia pode impedir a eliminação correta desses medicamentos no organismo.
- **Fatores genéticos:** por exemplo: anormalidade do ABCA 423-2016 ou P 45024-2016 gene 4. Há uma hipótese de haver uma predisposição genética a toxicidade da hidroxicloroquina, por exemplo em função de uma anormalidade no gene ABCA423 - 2016 ou P 45024-2016 gene 4 . Mas, um novo relato sugere que alguns polimorfos ABCA4 não patogênicos podem ser protetores da retina, pois eles podem influenciar a concentração sanguínea no gene citocromo P450.

Em contrapartida, os critérios maiores são:

- **Período de exposição maior que 5 anos:** O fator de risco mais crítico para o desenvolvimento de Maculopatia por toxicidade de HCQ é uso diário excessivo por peso em períodos de tempo muito longos.
- **Nefropatia:** Hidroxicloroquina e Cloroquina são amplamente filtradas pelos rins, por isso uma doença renal efetivamente aumenta o nível de circulação dessas drogas, aumentando, consequentemente, o risco de toxicidade.
- **Uso concomitante de tamoxifeno:** O tamoxifeno, um antiestrogênico usado no tratamento de câncer de mama, pode dobrar o risco de toxicidade retiniana, porém as razões não são totalmente esclarecidas e pode ter relação com a sinergia metabólica.
- **Maculopatia e retinopatia anteriores:** Maculopatia subjacentes podem aumentar o risco de toxicidade por essas drogas, e também podem interferir na interpretação dos testes diagnósticos(como campo visual, SD OCT, fundo auto fluorescência, eletrorretinograma multifocal)
- **Dose:** doses de hidroxicloroquina maiores que 5.0 mg/kg do peso atual e para CQ, maior que 2.3 mg/kg do peso atual, são consideradas limítrofes. Alguns artigos consideram doses cumulativas o mais importante fator de risco.

2.4 DOSES RECOMENDADAS:

Com base nos riscos descritos anteriormente, recomenda-se que os pacientes em uso de hidroxicloroquina (HCQ) mantenham uma dose diária inferior a 5 mg/kg de peso corporal real. Para a cloroquina (CQ), doses diárias superiores a 250 mg/dia ou 4 mg/kg/dia, assim como doses de HCQ acima de 400 mg/dia ou 6,5 mg/kg/dia, estão associadas a um aumento significativo do risco de



toxicidade retiniana, especialmente devido ao acúmulo progressivo do fármaco nos tecidos oculares. Esse risco torna-se ainda mais elevado quando comparado a exposições cumulativas aproximadas de 460 g de CQ e 1.000 g de HCQ.

Relatos recentes de pacientes que utilizaram doses extremamente elevadas de HCQ (entre 800 e 1.000 mg/dia, correspondendo a mais de 20 mg/kg/dia) para indicações não reumatológicas demonstraram um aumento de 25% a 40% na incidência de retinopatia, com surgimento de sinais de dano retiniano em um período relativamente curto, entre 1 e 2 anos. Esses achados reforçam que o uso de doses superiores a 5 mg/kg/dia está fortemente associado ao aumento do risco de retinopatia tóxica. Dessa forma, o controle rigoroso da dose e da duração do tratamento é essencial para minimizar o risco de toxicidade retiniana, permitindo o uso prolongado e seguro dos antimaláricos em pacientes que deles dependem para o controle de doenças crônicas.

Historicamente, as recomendações de dosagem baseavam-se no peso ideal do paciente, sob a suposição de que esses fármacos não se acumulavam em tecido adiposo. Entretanto, estudos laboratoriais demonstraram que a HCQ e a CQ são predominantemente armazenadas em tecidos ricos em melanina, além do fígado e dos rins, e não de forma significativa no músculo ou na gordura. Assim, o cálculo da dose com base no peso ideal frequentemente resultava em superdosagem, ultrapassando a quantidade necessária para efeito terapêutico. Atualmente, recomenda-se o uso do peso corporal real para o cálculo da dose, uma vez que esse critério proporciona uma avaliação de risco mais uniforme, independentemente da composição corporal do paciente, contribuindo para maior segurança no tratamento.(Navajas EV,2015)

3 MATERIAIS E MÉTODOS:

A pesquisa foi baseada em artigos publicados nas plataformas periódicas PubMed e SciELO, além de relatos de casos publicados por revistas de oftalmologia e Universidades. O estudo foi desenvolvido na forma de revisão bibliográfica, sendo o local de pesquisa acervos on-line. Os artigos passarão por uma filtragem com o intuito de selecionar aqueles de maior impacto para a produção desta pesquisa, levando em consideração a data de publicação posterior a 2015. Foram utilizadas para pesquisa as seguintes palavras - chave: “Maculopathy”, “chloroquine”, “macular toxicity”, “risk”, “hidroxychloroquine”, “retinopathy”, “body cells”, “effect”, “risk factors”, “toxicity”, “long-term use”, “case report”.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise da literatura científica e dos dados compilados sobre a toxicidade retiniana por antimaláricos revelou os seguintes pontos fundamentais:



4.1 PERFIL DOS FATORES DE RISCO

A pesquisa identificou que a probabilidade de desenvolver maculopatia está intrinsecamente ligada a variáveis específicas, classificadas pela gravidade do impacto:

- Dose e Peso Corporal: O risco é significativamente maior quando as doses de hidroxicloroquina excedem 5,0 mg/kg do peso real e, para a cloroquina, 2,3 mg/kg. O uso do peso real para o cálculo demonstrou ser um preditor de risco mais preciso do que o peso ideal.
- Tempo de Exposição: O uso contínuo por um período superior a 5 anos é o fator crítico para o acúmulo de toxicidade.
- Comorbidades e Interações: A presença de nefropatia eleva os níveis circulantes das drogas devido à redução da filtragem renal. O uso concomitante de tamoxifeno demonstrou dobrar o risco de toxicidade retiniana.
- Fatores Genéticos e Idade: Embora polimorfismos nos genes ABCA4 e P450 possam influenciar a suscetibilidade, a idade avançada (acima de 60 anos) permanece como um fator de atenção devido à menor resistência do tecido envelhecido.

4.2 MECANISMO DE AÇÃO E DEPOSIÇÃO

- As drogas apresentam alta afinidade pela melanina, acumulando-se no epitélio pigmentar da retina (EPR) e na úvea.
- O dano primário ocorre nos fotorreceptores (cones e bastonetes), resultando na degeneração da camada nuclear externa e disfunção secundária do EPR.
- As camadas internas da retina, como as células ganglionares, geralmente permanecem preservadas nos estágios iniciais.

4.3 DIAGNÓSTICO E TRIAGEM

- A utilização de exames avançados como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a retinografia com autofluorescência permite identificar a toxicidade em estágios precoces.
- A progressão para o padrão de maculopatia em "olho de boi" (degeneração parafoveal com preservação da ilha foveal) é um achado de fases avançadas que os métodos modernos visam prevenir.

5 CONCLUSÃO

A revisão bibliográfica realizada permite concluir que a maculopatia tóxica decorrente do uso prolongado de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) é uma condição de extrema relevância clínica devido ao seu caráter potencialmente irreversível e ao impacto direto na acuidade visual central. Embora a incidência de toxicidade seja considerada baixa quando respeitadas as doses terapêuticas, a



gravidade das lesões em estágios avançados — como o padrão clássico de "olho de boi" — reforça a necessidade de vigilância constante.

Os principais fatores de risco identificados consolidam-se em dois grupos:

- Critérios Maiores: Destacam-se o uso de doses diárias superiores a 5 mg/kg de peso real para HCQ e 2,3 mg/kg para CQ, tempo de exposição superior a 5 anos, presença de nefropatia e o uso concomitante de tamoxifeno.
- Critérios Menores: Incluem a idade avançada (acima de 60 anos), hepatopatias e predisposições genéticas (como variações no gene ABCA4).

Fica evidente que o paradigma de dosagem evoluiu, sendo hoje imprescindível o cálculo baseado no peso corporal real do paciente, em vez do peso ideal, para evitar a superdosagem sistêmica. Além disso, a tecnologia diagnóstica atual, especificamente a Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e a retinografia com autofluorescência, permite a detecção de alterações estruturais em fases pré-clínicas, possibilitando a interrupção do fármaco antes que ocorra perda visual significativa.

Em suma, a segurança no manejo de doenças reumatológicas com antimarialários depende de uma abordagem multidisciplinar que integre o controle rigoroso da dose cumulativa e a monitorização oftalmológica periódica. Este estudo reforça que o conhecimento detalhado dos fatores de risco é a ferramenta mais eficaz para prevenir a toxicidade e garantir a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo.



REFERÊNCIAS

CHLOROQUINE induced macular toxicity in a patient later developing sector retinitis pigmentosa: a case report. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

EVALUATION of maculopathy in patients using hydroxychloroquine. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

[CHLOROQUINE retinopathy]. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

FOTORRECEPTORES. All About Vision, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://www.allaboutvision.com/>.

BARROS, M. C. et al. Relato de caso: toxicidade macular por uso de derivados da 4-aminoquinolona. Revista Brasileira de Oftalmologia, Rio de Janeiro, [s.d.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbof/a/k3J78PcLS3H5Qdrtqbpj4Q/>.

DRUG induced maculopathy: patterns of retinal toxicity. EyeWiki, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: https://eyewiki.org/Drug_Induced_Maculopathy#Patterns_of_retinal_toxicity.

THE effect of chloroquine on the TRPC1, TRPC6, and CaSR in the pulmonary artery smooth muscle cells in hypoxia-induced experimental pulmonary artery hypertension. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

MARMOR, M. F. et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). Ophthalmology, [S.l.], 2016. Disponível em: <https://www.aaojournal.org/>.

AN objective method of diagnosing hydroxychloroquine maculopathy. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

EVALUATION of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

REGULAR examinations for toxic maculopathy in long-term chloroquine or hydroxychloroquine users. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

UNUSUAL presentation of acute hydroxychloroquine retinopathy. PubMed, [S.l.], [s.d.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

