



FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, ECONÔMICAS E DA SAÚDE - FAHESA
INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTONIO CARLOS (ITPAC/PALMAS)
FACULDADE DE MEDICINA

DENIZARD SALONI PACINE
MARIA JÚLIA PEQUENO OLIVEIRA
KAYENNA ROCHA SANTANA SAMPAIO HOFFMANN
NATÁLIA PEREIRA PIMENTEL

**AS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS PELO USO DE CLOROQUINA E
HIDROXICLOROQUINA NO CONTEXTO DA COVID-19**

**Palmas/TO
2021**

DENIZARD SALONI PACINE
MARIA JÚLIA PEQUENO OLIVEIRA
KAYENNA ROCHA SANTANA SAMPAIO HOFFMANN
NATÁLIA PEREIRA PIMENTEL

**AS ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS PELO USO DE CLOROQUINA E
HIDROXICLOROQUINA NO CONTEXTO DA COVID-19**

Projeto de Pesquisa apresentado à Faculdade de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos de Palmas/TO, em atendimento aos requisitos obrigatórios para aprovação no Módulo de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Tauan de Oliveira

Palmas/TO

2021

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Resultado dos artigos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCQ/CQ – Hidroxicloroquina e Cloroquina

MS – Ministério da Saúde (do Brasil)

HCQ – Hidroxicloroquina

CQ – Cloroquina

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019 (em português: Doença do coronavírus 2019)

SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (em português: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2)

SRA – Síndrome Respiratória Aguda

TC -Tomografia Computadorizada

SFMO – Síndrome da Falência Múltipla de Órgãos ou da Disfunção Múltipla de Órgãos

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

RNA – Ácido Ribonucleico

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

OMS – Organização Mundial da Saúde

BioNTech – Biopharmaceutical New Technologies

AAO – Associação Americana de Oftalmologia (em inglês: American Association of Ophthalmology)

EPR – Epitélio Pigmentar da Retina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	8
2.1. CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA.....	8
2.2. REVISÃO DA ANATOMIA DO OLHO	9
2.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE A SARS-COV-2 E A COVID-19	12
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. Objetivo Geral.....	14
3.2. Objetivos Específicos	14
4. METODOLOGIA.....	15
5. RESULTADOS	15
5.1. DURAÇÃO DE TERAPIA.....	19
5.2. MÉTODO DE DOSAGEM.....	20
5.3. DOSE DIÁRIA INGERIDA	20
5.4. TIPO FÍSICO	20
5.5. DOSE CUMULATIVA.....	21
5.6. RAÇA	21
5.7. SEXO	21
5.8. USO DE TAMOXIFENO	22
5.9. COMORBIDADES	22
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONCLUSÃO.....	25
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
9. REFERÊNCIAS.....	26

RESUMO

Introdução: No contexto da pandemia do novo coronavírus, as drogas cloroquina e hidroxicloroquina foram divulgadas massivamente e utilizadas como tratamento contra a COVID-19. Sabe-se que esses medicamentos possuem efeitos colaterais, dentre eles complicações oculares. O presente estudo analisa se é possível a ocorrência desses efeitos colaterais oftalmológicos (toxicidade retinal, retinopatia e cegueira), considerando a prescrição destes fármacos recomendada para o tratamento precoce da COVID-19 pelo Ministério da Saúde do Brasil em 2020.

Objetivo: Realizar uma revisão integrativa no intuito de identificar quais são os efeitos colaterais oftalmológicos pelo uso de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ).

Método: Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com busca na plataforma PUBMED. O processo utilizou como termos de busca “Hidroxicloroquina”, “Cloroquina”, “Oftalmopatia” e “Retinopatia”. Incluídos artigos científicos publicados entre 2015 e 2020, em inglês ou português e de acesso livre ao texto integral. Foram coletados dados referentes aos autores, principais resultados, fatores de risco e ano da publicação.

Resultados: Foram selecionados 14 estudos, em que toxicidade retinal ou retinopatia por HCQ/CQ são abordadas. Foi observado que os fatores de risco mais importantes o desenvolvimento das complicações oculares são uma dose acumulativa de, ao menos, 600g de HCQ ou de, pelo menos, 460g de CQ e uma terapia com duração de, no mínimo, 3 anos. Além disso, foram expostos outros fatores de risco como a dose diária ingerida, tipo físico, uso concomitante de tamoxifeno e as comorbidades dos pacientes. **Conclusão:** O desenvolvimento da retinopatia por hidroxicloroquina e cloroquina é dependente, principalmente, da dose acumulativa e da duração da terapia.

Palavras Chaves: Hidroxicloroquina; Cloroquina; Retinopatia.

1. INTRODUÇÃO

O surgimento e dispersão do vírus SARS-CoV-2 pelo mundo e de sua infecção COVID-19, a partir, provavelmente, da Cidade de Wuhan na China desde dezembro de 2019, causou uma emergência de saúde pública de importância mundial ao se alastrar por todos os continentes. Essa doença até 24/10/2021 acarretou no mundo todo mais de 244 milhões de casos e 4,9 milhões de mortes, só no Brasil foram mais de 21,7 milhões de casos e 600 mil mortes (WORLDOMETER, 2021).

Devido a essa emergência de saúde pública internacional, há uma intensa busca por meios de se conter a doença, o que inclui medidas individuais como o uso de máscaras em lugares públicos, distanciamento social, higiene constante das mãos (SINGHAL, 2020; HU *et al*, 2020). Assim como medidas sociais como o rastreamento de contatos, testagem ativa, restrição de eventos e viagens, quarentena e lockdowns (HUSSAIN *et al*, 2020)

Até o final de 2020, não se havia descoberto medicamentos ou vacinas eficazes contra a COVID-19 que fossem aprovadas por agências sanitárias para o uso da população em geral, embora inúmeras pesquisas clínicas em andamento apresentassem candidatos, e dada a gravidade da situação de saúde, pesquisadores, nesse meio tempo, buscaram em drogas disponíveis no mercado pelo potencial tratamento contra o novo coronavírus. Um dos tratamentos levantados e divulgados, à época, o qual em testes *in vitro* havia surtido efeito contra o SARS-CoV-2 foi o com HCQ e CQ

O Ministério da Saúde do Brasil (MS) em 2020, considerando esses estudos que demonstravam *in vitro* eficácia dos fármacos contra o novo coronavírus, adotou a CQ e HCQ no tratamento precoce contra a COVID-19 por meio do “Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19”. Nesse documento se orienta a prescrição de CQ ou HCQ por 14 dias com azitromicina para pacientes.

Contudo, sabe-se, devido ao uso da HCQ/CQ na terapia de outras moléstias (como no lúpus eritematoso sistêmico), que essas medicações precipitam efeitos colaterais diversos, como no sistema cardíaco, o prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular, e outros de cunho oftalmológico, tal qual toxicidade retiniana, retinopatia e até cegueira.

Portanto, diante da ampla utilização recomendada no Brasil do uso destes fármacos contra a COVID-19, da gravidade das alterações oculares que podem ser geradas e da ampla população que se expôs, vimos a relevância em examinar, por meio de uma revisão integrativa de literatura, a possibilidade de ocorrer efeitos colaterais oftalmológicos nesses casos.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1.CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

2.1.1. HISTÓRIA, MECANISMO DE AÇÃO E USOS

A cloroquina é um derivado da aminoquinolona e foi desenvolvida pela primeira vez para o tratamento da malária na década de 1940 (PANIRI *et al.*, 2020).

Segundo a Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil (2020), o cloridrato, o fosfato e o sulfato de cloroquina podem ser classificados como altamente solúveis e altamente permeáveis. A dose oral de cloroquina absorvida varia de 67% a 100%, e o pico de concentração plasmática é atingido em 30 minutos. A ligação às proteínas plasmáticas é de 40% a 60%. E sua eliminação ocorre principalmente pela urina, 50% da qual é cloroquina não metabolizada.

A hidroxicloroquina foi desenvolvida durante a Segunda Guerra Mundial como um derivado da quinacrina com efeitos colaterais menos graves (YUSUF *et al.*, 2017). Raramente causa disfunção renal e hepática, cardiotoxicidade ou efeitos colaterais retinianos na dosagem recomendada (MARSHALL *et al.*, 2018). Ela é mais polar molecularmente do que CQ, tornando-a menos lipofílica, levando a uma difusão mais pobre através das membranas biológicas e resultando em menos toxicidade (TANGTAVORN *et al.*, 2016). É mais eficaz do que a cloroquina sendo comumente usada em uma variedade de doenças autoimunes não específicas de órgãos, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide e doenças mistas do tecido conjuntivo (YUSUF *et al.*, 2017).

De acordo com a Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil (2020), a biodisponibilidade da hidroxicloroquina é de 67% a 74%. Após administração oral, ele atinge o seu nível plasmático máximo em cerca de 3,5 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 50%. A excreção renal é de 40% a 50%, dos quais cerca de 20% não são metabolizados. Segundo Katzung (2017), a diferença entre eles está na química orgânica e na sua farmacodinâmica, como o tempo de excreção renal. A cloroquina tem mais chance de se depositar na mácula, principalmente em pessoas com problemas renais, hepáticos ou com o seu uso prolongado.

Descobriu-se que eles inibem a estimulação das células T CD4 enquanto também promovem a estimulação das células T CD8 e, portanto, são uma escolha popular para controlar a

progressão de doenças autoimunes sem aumentar a taxa de infecções oportunistas (TANGTAVORN *et al.*, 2016).

2.1.2. EFEITOS ADVERSOS OFTALMOLÓGICOS

O uso prolongado de hidroxicloroquina pode resultar em retinopatia caracterizada por dano retinal parafoveal (JORGE *et al.*, 2018). De acordo Marmor (2016), a incidência dessas reações adversas pelo uso de CQ e HCQ, especialmente oftalmológicas é de 1 a 10%. A retinopatia é a principal alteração, em casos avançados essas alterações podem progredir mesmo após a descontinuação da medicação.

Essa retinopatia é caracterizada como maculopatia bilateral em “olho de boi”, a acuidade visual geralmente permanece intacta até que danos mais graves sejam percebidos. (MARMOR *et al.*, 2016).

2.2. REVISÃO DA ANATOMIA DO OLHO

2.1.1. REVISÃO DA COMPOSIÇÃO DA TÚNICA FIBROSA DO BULBO DO OLHO

A túnica fibrosa do bulbo do olho é o esqueleto fibroso externo, que garante a forma e resistência composta pela esclera e córnea. (MOORE *et al.*, 2014). A córnea é um tecido transparente e avascular, a ausência de queratina no epitélio, de vasos linfáticos e de pigmentos em conjunto com a turgescência tecidual adequada e com organização estruturada de fibras colágenas interagindo com proteoglicanos possibilitam a transparência do tecido. (LAMB, 2011). Uma das suas funções principais é garantir a refração óptica. Para que essa função tenha sucesso são necessárias curvatura regular a nível anteroposterior, transparência e estabilidade do filme lacrimal. (Blucher *et al.*, 1998). É innervada por fibras nervosas que são originadas da divisão oftálmica do nervo trigêmeo lhe atribuindo grande sensibilidade ao toque. (MOORE *et al.*, 2014). A córnea corresponde a um sexto anterior da túnica fibrosa ocular. Num corte transversal, é possível identificar cinco camadas no tecido: epitélio da córnea, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio (ou epitélio posterior). (JUNQUEIRA *et al.*, 1999). Em sua porção posterior, é contínua com a esclera, que apresenta características diferenciadas da córnea, como o grau de hidratação e a disposição das fibras colágenas. (LAMB, 2011).

A esclera representa os cinco sextos posteriores da túnica externa. É contínua, anteriormente, com a córnea e, posteriormente, com a dura-máter para formação da lâmina crivosa, pela qual passam os feixes de axônios do nervo óptico. (BRITO *et al*, 2011). É constituída basicamente por fibras colágenas, e compostas por três camadas que servem de barreira física para o conteúdo intraocular e local de fixação para os músculos extraoculares. (JUNQUEIRA *et al*, 1999).

2.1.2. REVISÃO DA COMPOSIÇÃO DA TÚNICA VASCULAR DO BULBO DO OLHO

A túnica vascular do bulbo do olho, também conhecida como trato uveal, é formada pela corioide, pelo corpo ciliar e pela íris. (MOORE *et al.*, 2014). A corioide é uma camada é originada do mesoderma, sendo localizada entre a esclera e a retina e se estende da ora serrata até a retina. Compõe a maior parte do trato uveal e é constituída de tecido conjuntivo e vasos sanguíneos, possuindo melanócitos. É bastante pigmentada, característica é importante para absorver a luz que chega à retina, o que evita a reflexão. (DUA *et al.* 2013).

O corpo ciliar é um espessamento da camada posterior da córnea, que é muscular e vascular, une a corioide à íris. Os processos ciliares são os responsáveis pela formação do humor aquoso. Contém ainda o músculo ciliar, composto de fibras longitudinais, circulares e radiais que controlam a acomodação visual. (LAMB, 2011). O corpo ciliar é uma estrutura amplamente vascularizada. A circulação arterial é feita por duas artérias ciliares longas posteriores que passam pela supracoróide, dividem-se atrás do corpo ciliar e atingem o grande corpo círculo arterial da íris. A drenagem venosa se volta para trás, para a coróide e veias vorticosas. A inervação é feita pelos nervos ciliares curtos e pelos nervos ciliares longos e ambos partem do plexo ciliar. (MOORE *et al.*, 2014).

A íris divide o espaço entre a córnea e o cristalino em câmara anterior e posterior. Possui um orifício central denominada pupila, cujo diâmetro é de 2-4 mm, podendo variar de 0,5mm (quando em miose) a 8 mm (quando em midríase). (LAMB, 2011). Dois músculos lisos são responsáveis por essa variação do diâmetro. O músculo esfíncter da pupila, innervado por fibras parassimpáticas do nervo oculomotor (N.C. III) e responsável por movimento de miose e o músculo dilatador da pupila, innervado por fibras simpáticas provenientes do gânglio cervical superior. (BRITO *et al.*, 2011).

2.1.3. REVISÃO DA COMPOSIÇÃO DA TÚNICA INTERNA DO BULBO DO OLHO

A túnica interna do bulbo do olho é a retina tem morfologia neurosensorial, contém células altamente especializadas em capturar a luz externa e processar os estímulos resultantes transmitindo-os ao nervo óptico. (LAMB, 2011). Reveste os dois terços posteriores da porção interna do globo ocular, terminando ao nível do corpo ciliar, na ora serrata. É compreendida pelas nove camadas neurosensoriais (fotorreceptora, membrana limitante externa, nuclear externa, plexiforme externa, nuclear interna, plexiforme interna, de células ganglionares, de fibras nervosas e membrana limitante interna) e pelo epitélio pigmentar da retina. (JUNQUEIRA *et al.*, 1999).

As camadas externas da retina são nutridas pelo plexo coriocapilar da coroide e as camadas internas irrigadas pelos vasos provenientes da artéria central da retina. (MOORE *et al.*, 2014). Segundo T. D. LAMB (2011) é formada por duas partes funcionais com localizações distintas: a parte óptica da contendo dois estratos, o nervoso sensível à luz e o pigmentoso formado por uma camada de células, que reforça a propriedade de absorção da luz pela coroide para reduzir a dispersão da luz no bulbo do olho. E a parte cega da retina é uma continuação anterior do estrato pigmentoso e uma camada de células de sustentação, estende-se sobre o corpo ciliar e a face posterior da íris até a margem pupilar. A retina do fundo inclui o disco do nervo óptico, onde as fibras sensitivas e os vasos conduzidos pelo segundo par craniano entram no bulbo do olho. É insensível à luz por não conter fotorreceptores. (LAMB, 2011). Ao lado do disco do nervo óptico está a mácula lútea, uma pequena área da retina com cones fotorreceptores especiais especializada para acuidade visual. No centro da mácula há a fóvea central, a área de maior acuidade visual. Seu centro, a foveola, não tem a rede capilar visível em outra parte profundamente à retina. (MOORE *et al.*, 2014).

De acordo Dua *et al.* (2013) a fototransdução e o processamento visual da retina são tarefas bastante complexas. Captar um fóton de luz e convertê-lo em sinal elétrico é o processo de fototransdução, uma função primordial realizada dentro dos segmentos externos dos fotorreceptores (cones e bastonetes). Em seguida inicia-se o processamento visual, quando o sinal é carreado pelas fibras do nervo óptico até os centros nervosos encarregados da percepção e reconhecimento visual. (DUA *et al.* 2013).

2.3. ASPECTOS GERAIS SOBRE A SARS-COV-2 E A COVID-19

2.3.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Durante o mês de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan da Província de Hubei na China, foram descritos casos de pacientes diagnosticados com pneumonia por uma causa desconhecida, o qual foi identificada e denominada posteriormente como coronavírus da síndrome respiratória aguda 2 (SARS-CoV-2) (HU *et al*, 2020). O SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença do coronavírus 2019 (COVID-19), doença que primeiro foi relatada na China em 2019, mas que desde então se alastrou para todos os continentes, exceto a Antártica (HUSSAIN *et al*, 2020). A disseminação da COVID-19 é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 30 de dezembro de 2019 uma emergência de saúde pública de importância internacional (VIEIRA *et al*, 2020). Foi reportado até o dia 03 de dezembro de 2020 em todo mundo 64 milhões de casos de COVID-19 e 1,5 milhões de mortes decorrentes, só no Brasil foram 6,4 milhões de casos e 174 mil mortes (WORLDMETER, 2020).

2.3.2. TRANSMISSÃO

O SARS-CoV-2 é um novo tipo de betacoronavírus de origem zoonótica que infecta humanos, o seu hospedeiro original é o morcego, contudo acredita-se que a transmissão humana, deu-se por um hospedeiro intermediário, o qual tem-se como suspeito o pangolin (HU *et al*, 2020). A transmissão do vírus de humano para humano tem como sua principal via a respiratória, devido a sua dispersão por meio de gotículas respiratórias produzidas por fala e espirro e, também, por aerossóis em lugares fechados (MILIBARI, 2020) O vírus também pode ser encontrado em superfícies, como metal, madeira e plástico, e se encontram ativos nelas por vários dias (SINGHAL, 2020). O maior período de transmissão do vírus é durante o início dos sintomas e decresce após uma semana, contudo pacientes assintomáticos ou pré-sintomáticos podem ser também transmissores do vírus, calcula-se que sejam responsáveis por 40% dos casos (HUSSAIN *et al*, 2020). O período médio de incubação é de 5 dias e, geralmente, os sintomas se apresentam em até 12 dias nos casos sintomáticos (VIEIRA *et al*, 2020).

Não há ainda tratamento farmacológico específico para a doença, nesse cenário cumprir medidas de prevenção como o uso de máscaras em espaços públicos, higiene da mão constante,

observação de etiqueta respiratória, manutenção do distanciamento social e desinfecção de superfícies são necessárias (SINGHAL, 2020). Outras medidas a nível social, que podem ser adotadas são a testagem ativa, rastreamento de contatos, restrição de eventos sociais e viagens, quarentena e lockdown (HUSSAN *et al*, 2020).

2.3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FATORES DE RISCO

As manifestações clínicas da COVID-19 variam de assintomáticas, moderadas, severas, como dispneia, críticas, o qual inclui síndrome respiratória aguda (SRA) e disfunção de múltiplos órgãos (SFMO) e até a morte (SINGHAL, 2020). Os sintomas mais comuns são febre, tosse seca, falta de ar, dor no corpo e letargia, há ainda manifestações menos frequentes como ageusia, anosmia, diarreia e dor abdominal (HUSSAIN *et al*, 2020). Os pacientes geralmente apresentam prognósticos favoráveis, exceto os de idade maior que 65 anos, os que relatam febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) e possuam comorbidades, tais quais obesidade, hipertensão e diabetes (VIEIRA *et al*, 2020).

Da infecção até o aparecimento dos sintomas moderados e severos, entres os quais incluem febre, fadiga, pneumonia e dispneia, leva-se em média 8 dias, para a ocorrência de manifestações críticas, como SRA, SFMO, lesão aguda do coração e morte, geralmente 16 dias (HU *et al*, 2020).

2.3.4. DIAGNÓSTICO

A infecção por SARS-CoV-2 manifesta sintomas clínicos compartilhados com outras doenças respiratórias, por isso o seu diagnóstico não pode ser efetuado sem teste microbiológico (VIEIRA *et al*, 2020). O teste diagnóstico mais aceito é o PCR, o qual é baseado na detecção do RNA viral na secreção respiratória, por coleta de swab nasofaríngeo ou orofaríngeo, ou no sangue (HUSSAIN *et al*, 2020). Contudo, há o risco de falsos negativos, e em pacientes com alta suspeita clínica com o resultado do PCR negativo, preconiza-se a retestagem e tomografia computadorizada (TC) do tórax no intuito de se encontrar opacidades bilaterais em vidro fosco (HU *et al*, 2020).

Para o diagnóstico diferencial, deve-se considerar todos os tipos de infecção viral, organismos atípicos, como clamídia, e infecções bacterianas (SINGHAL, 2020).

2.3.5. TRATAMENTO

No presente momento, não há tratamento farmacológico antiviral comprovado contra a COVID 19, contudo no Reino Unido foi-se aprovado em 02/12/2020 pela primeira vez no mundo uma vacina para uso na população geral, a da colaboração entra a Pfizer e BioNTech (VIEIRA *et al*, 2020; LEDFORD, CYRANOSKI, VAN NOORDEN, 2020). Portanto, as medidas adotadas para o tratamento são orientadas para o suporte e contra sintomas, como o uso de antipiréticos, hidratação, suplementação de oxigênio em caso de hipoxemia e até a admissão em UTI e intubação (HUSSAIN *et al*, 2020; VIEIRA *et al*, 2020)

Esforços estão sendo feitos para se encontrar fármacos contra a doença, os métodos sendo testados são (1) a inibição da entrada do vírus, por Umifenovir e HCQ/CQ, (2) inibição da replicação viral, por remdesivir, (3) agentes imunomoduladores e (4) terapia com imunoglobulina (HU *et al*, 2020)

O Ministério da saúde (MS) do Brasil por meio das “Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19” orienta a administração por ao menos 5 dias de HCQ ou CQ e azitromicina, embora de diferente formas em todas as gravidades de COVID-19 descritas no manual (BRASIL, 2020) Contudo, há estudos que apontam que o uso de HCQ ou CQ comparado ao não uso eleva a mortalidade e o risco de parada cardíaca, o que levou a Agência sanitária estadunidense revogar o uso emergencial dessas drogas para essa finalidade (HU *et al*, 2020)

3. OBJETIVOS

3.1.Objetivo Geral

Realizar uma revisão integrativa no intuito de identificar quais são os efeitos colaterais oftalmológicos pelo uso de CQ e HCQ.

3.2.Objetivos Específicos

- Determinar os fatores de risco e sua relação com a ocorrência de efeitos colaterais

oftalmológicos pelo uso de CQ ou HCQ

- Avaliar a possibilidade de manifestação de efeitos colaterais oftalmológicos pelo uso de CQ ou HCQ de acordo com as orientações preconizadas para o tratamento de COVID-19.

4. METODOLOGIA

- a. Desenho de estudo: Revisão Integrativa
- b. Critérios de inclusão: Descritores “Hydroxychloroquine” OR “Chloroquine” AND “Ophthalmopathy” OR “Retinopathy”. Artigos escritos em português ou inglês publicados entre 2015 e 2020. Filtros de busca: “Texto Completo Grátis”.
- c. Critérios de exclusão: Artigos que não abordem aspectos epidemiológicos ou fatores de riscos de ao menos um dos efeitos adversos oculares da HCQ/CQ. Textos com o propósito de validar exames para diagnóstico ou prognóstico. Texto não disponível gratuitamente. Relatos de caso.
- d. Procedimentos de coleta de dados: Será realizada uma busca por artigos na plataforma PUBMED. Primeiramente, será executada uma leitura de títulos, dos quais serão selecionados trabalhos pertinentes para a subsequente leitura dos resumos, por fim os artigos filtrados por essas etapas serão os adequados para o propósito desse estudo.
- e. Análise de dados: Os artigos selecionados pelas etapas descritas serão integralmente analisados e suas informações condensadas em tabela.
- f. Confrontar os dados encontrados sobre os efeitos colaterais oftalmológicos pelo uso de CQ/HCQ e as orientações preconizadas para o tratamento de COVID-19.

5. RESULTADOS

A partir da seleção, foram selecionados 14 artigos, sendo 5 estudos de retrospectivos 3 de revisão de literatura, 3 estudos de coorte, 2 estudos transversais e 1 estudo prospectivo.

TABELA 1 – Resultados dos artigos

Nome do artigo. Ano. Autores	Tipo de estudo	Achado/Resultado do Estudo	Fatores de Risco
Hydroxychloroquine retinopathy. 2017. YUSUF <i>et al.</i>	Revisão de literatura	Recomendação de uso do peso real na dosagem de	Uso de tamoxifeno, Uso diário de HCQ acima de 5 mg/kg/dia ou de CQ

		HCQ/CQ e de testes visuais de campo mais amplo para triagem em asiáticos.	acima de 2,3 mg/kg/dia, Uso das drogas por mais de 5 anos ,disfunção renal e doenças maculares.
Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. 2020. PEREIRA.	Revisão de literatura	Não há evidência que o uso de HCQ/CQ tenha efeito preventivo aos efeitos do COVID-19	Tratamento crônico e dose diária de cloroquina acima de 2,3 mg/kg dia de peso real.
Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. 2021. STOKKERMANS <i>et al.</i>	Revisão de Literatura	Maculopatia pericentral sem a clássica retinopatia parafoveal (olhos de touro) é mais comum em asiáticos. Uso de anglos maiores em testes visuais de screening em asiáticos.	Dose cumulativa, Uso das drogas por mais de 5 anos, uso de mais de 5 mg/Kg/Dia por peso real de HCQ, doença renal pré-existente e uso concomitante de tamoxifeno.
Somatotype, the risk of hydroxychloroquine retinopathy, and safe daily dosing guidelines. 2018. BROWNING e LEE.	Estudo retrospectivo.	Mulheres baixas e astênicas tem maior risco de retinopatia por HCQ. Recomendação da dosagem ser a menor entre peso ideal e peso real.	Dose diária acima de 400 mg/dia de HCQ, Dose cumulativa, duração da terapia, insuficiência renal e hepática, sexo feminino, índice de massa corporal menor, doença macular pré-existente e uso concomitante de tamoxifeno
Frequency and Clinical Characteristics of Hydroxychloroquine Retinopathy in Korean Patients with Rheumatologic Diseases. 2017. DOO	Estudo retrospectivo	O Estudo demonstrou que a frequência de toxicidade retinal de HCQ avaliada pelas recomendações revisadas da AAO	Em pacientes coreanos com doenças reumatológicas, dose cumulativa ≥ 600 g e a duração total da ingestão de HCQ ≥ 72 meses. Dose diária média de >

RI EO <i>et al.</i>		foi maior do que em relatórios anteriores. Toxicidade retinal pericentral ou mista é comum em pacientes coreanos, enfatizando a necessidade de rastreio de uma aérea mais ampla da retinal central nesta etnia.	5,6 mg/dia.
Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. 2016. NUANPAN <i>et al.</i>	Estudo coorte retrospectivo	Os pacientes que tomam CQ/HCQ por um longo tempo devem passar por rastreio oftalmológico anual, após o exame de base.	Foram citados como estatisticamente relevantes ($P<0.05$) para retinopatia por CQ: Idade, Peso real e dose acumulativa.
Incidence of blindness in a population of rheumatic patients treated with hydroxychloroquine. 2019. SINGH <i>et al.</i>	Revisão retrospectiva longitudinal	A toxicidade macular induzida por HCQ é rara na prática clínica de rotina (taxa de incidência pessoa-tempo de 0,18 por 1000), foi identificada em três pacientes com >18 anos de tratamento e não foi associada à perda visual funcional.	Diagnóstico reumatológico, uso concomitante de tamoxifeno e duração do uso de HCQ
Fluorescence Lifetimes in Patients With Hydroxychloroquine Retinopathy. 2019. SOLBERG <i>et al.</i>	Estudo prospectivo de caso controle	O estudo demonstra que a retinopatia por CHQ tem um padrão de fluorescência característico no exame de fluorescência.	Terapia com HCQ de longo prazo (duração> 5 anos de uso), doses mais altas (> 5,0 mg / kg), doenças reumatológicas e uso de tamoxifeno.
Current screening practice in patients	Estudo coorte retrospectivo	É importante ao prescrever HCQ	A duração do uso de HCQ (por mais de 5

under long-term hydroxychloroquine medication in Taiwan. 2019. CHU-YU <i>et al.</i>		agendar os exames de triagem oftalmológico tanto inicial quanto anual e informar aos pacientes sobre as possíveis complicações oculares graves, mesmo em pacientes em tratamento com menos de 5 anos	anos) e uma dose diária > 5mg/kg/dia
Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. 2019. CABRAL <i>et al.</i>	Estudo transversal	O uso de tomografia de coerência óptica de domínio espectral foi essencial para o diagnóstico de retinopatia tóxica antimalárica em estágio inicial	Fatores maiores: Uso por mais de 5 anos, nefropatia, uso concomitante de tamoxifeno, maculopatia prévia, dose de HCQ maior que 5 mg/Kg de peso real ou de CQ maior que 2,3 mmg/Kg de peso real Fatores menores: Idade de mais de 60 anos, presença de doença hepática e fatores genéticos.
Chloroquine retinopathy: pattern of presentation in Ibadan, Sub-Sahara Africa. 2016. OLULEYE, BABALOLA e IJADUOLA.	Estudo retrospectivo	A maculopatia em olho de boi e extensa degeneração retiniana e macular com atrofia óptica são as principais manifestações de retinopatia por CQ na África Subsaariana.	Dose acumulada entre 100 a 300g causa toxicidade
An audit of the use of hydroxychloroquine in rheumatology clinics. 2018. WORTH <i>et al.</i>	Estudo transversal	A terapia com HCQ está sendo usada por > 5 anos em 29% dos pacientes com doenças	Doses diária de HCQ acima de 5 mg/kg/dia por peso real, duração da terapia.

		reumáticas, com doses maiores do que as recomendadas em aproximadamente 10% dos pacientes.	
Prevalence of hydroxychloroquine retinopathy using 2018 Royal College of Ophthalmologists diagnostic criteria. 2021. MARSHALL <i>et al.</i>	Estudo retrospectivo	A prevalência da retinopatia por hidroxicloroquina (1,6%) observada é menor do que a prevalência relatada anteriormente de 7,5%, conforme relatado por Melles e Marmor, decorre dos critérios diagnósticos diferentes	A dose e a duração do tratamento
Two years' experience of screening for hydroxychloroquine retinopathy. 2021. GOBBETT <i>et al.</i>	Estudo de coorte	O artigo relata menor prevalência de retinopatia (0,3%) que o reportado pela Academia Real de Oftalmologia (7,5% após 5 anos de uso) usando os seus mesmos critérios. O qual atribuem a menor quantidade de pacientes que tomam altas doses de HCQ.	Duração do uso de HCQ por >5 anos, diagnóstico de doenças reumatológicas, dose diária > 5mg/kg/dia por peso real e uso concomitante de tamoxifeno.

5.1.DURAÇÃO DE TERAPIA

Em 12 estudos, foi citado a duração do uso contínuo de HCQ/CQ como fator de risco para retinopatias. Destes sete afirmavam que a administração por mais de 5 anos de HCQ/CQ configura como um risco, devido a prevalência de 7,5% de retinopatias neste recorte, o qual aumenta para 20% depois de 20 anos de terapia (YUSUF *et al*, 2017; STOKKERMANS *et al*, 2021; SOLBERG *et al*, 2019; CHU-YU *et al*, 2019; CABRAL *et al*, 2019; WORTH *et al*, 2018; GOBBETT *et al*,

2020). Doo Ri Eo *et al* (2017) que realizou um estudo retrospectivo em pacientes coreanos afirma que a administração por mais de 3 anos de HCQ constitui em um fator de risco significativo.

5.2.MÉTODO DE DOSAGEM

Em 5 estudos, foi citado o método de dosagem de HCQ/CQ como um fator de risco ou para estabelecer uma predileção entre os métodos. Três estudos afirmavam que a dosagem é melhor desempenhada por peso real em detrimento de por peso ideal, pois a dosagem por peso real é um preditor superior de toxicidade retiniana (YUSUF *et al.* 2017; PEREIRA, 2020; STOKKERMANS *et al*, 2021). Browning e Lee (2018) recomendam que a dosagem utilizada deva ser a menor entre a por peso real ou a por peso ideal, pois garante maior proteção tanto a pacientes astênicos e curtos quanto a mulheres, curtas e obesas.

5.3.DOSE DIÁRIA INGERIDA

Em 11 estudos, foi citado a dose tomada diariamente como um fator de risco. 9 estudos concluíram que doses diárias acima de 5,0 mg/kg de HCQ ou 2,3 mg/kg de CQ por peso real constituem um risco (YUSUF *et al*, 2017; PEREIRA, 2020; STOKKERMANS *et al*, 2021. DOO RI EO *et al*, 2017; NUANPAN *et al*, 2016; DILPREET K SINGH *et al*, 2019; SOLBERG *et al*, 2019; WORTH *et al*, 2018; GOBBETT *et al*, 2020). 1 estudo afirmou que o risco de retinopatia com HCQ é 2 a 3 vezes maiores com doses maiores que 5,0 comparado as de 4,0 mg/kg/dia por peso real (YUSUF *et al*, 2017) e Stokkermans *et al* (2021) alega que doses acima de 5,0 mg/kg/dia de HCQ aumenta o *odds* de retinopatia em 5,7 vezes.

5.4.TIPO FÍSICO

Em 2 estudos, foi citado o tipo físico como um fator risco ou proteção. De acordo com o método de dosagem escolhido é conferido maior proteção aos riscos de retinopatia por HCQ/CQ a certo somatótipo. A dosagem por peso ideal confere segurança aos biotipos com baixa estatura e obesos e a dosagem por peso real aos de baixa estatura e magros de receberem doses elevadas (STOKKERMANS *et al*, 2021). Browning e Lee (2018) afirmam que as mulheres, astênicas e curtas são as com maior risco de retinopatia devido as diretrizes anteriores a 2016 recomendarem dosagem por peso ideal.

5.5.DOSE CUMULATIVA

Em 8 estudos, foi referida a dose cumulativa como fator de risco para retinopatia por HCQ/CQ. Em 3 estudos encontraram correlação significativa entre a dose cumulativa de HCQ e a retinopatia (CHU-YU *et al*, 2019; CABRAL *et al*, 2019; BROWNING e LEE, 2018). A dose cumulativa maior ou igual 600 g foi um fator de risco significativo para retinopatia HCQ. (DOO RI EO *et al*, 2017). Conforme Stokkermans *et al*. (2021) revelou o indicador mais importante de toxicidade era a duração do uso (dose cumulativa). Atinge-se uma dose cumulativa de 1000 gramas (1 quilograma) em 7 anos, quando se toma a dose mais comumente prescrita de 400 mg por dia. Foi observado também que houve uma relação estatisticamente significativa com uma dose cumulativa inferior a 460 g em pacientes com retinopatia CQ. O estudo não encontrou nenhuma relação estatisticamente significativa com a dose cumulativa na incidência de retinopatia HCQ (NUANPAN *et al*, 2016). De acordo, as diretrizes da AAO de 2011 declararam que uma dose cumulativa de mais de 1000 g aumenta o risco de retinopatia. No entanto, as conclusões tiradas sobre a importância da dose cumulativa são inconsistentes, sendo omitido como um fator de risco importante nas diretrizes da AAO de 2016 recentes (YUSUF *et al*, 2017).

5.6.RAÇA

Dos artigos selecionados para o estudo foi citado a raça como um fator de risco para toxicidade retinal por uso de HQC e CQ diferenciando o acometimento de acordo os dados demográficos. Um dos estudos afirma que asiáticos têm retinopatia de campo mais amplo, diferente das demais populações (YUSUF *et al*. 2017). Segundo Doo Ri Eo *et al*. (2017), a maioria dos estudos relatou toxicidade retinal de HCQ ocorrida na região parafoveal. No entanto, eles mostraram um novo padrão de dano retiniano na região pericentral, e esse dano retiniano pericentral foi mais comum em pacientes asiáticos. Outro estudo especifica que o CQ se liga ao pigmento melanina do EPR, o que, talvez, leve à toxicidade e danos ao EPR. Como as populações tailandesas têm mais pigmento melanina do que os caucasianos, o CQ pode se acumular mais no EPR dos tailandeses que nos olhos caucasianos (NUANPAN *et al*. 2016).

5.7.SEXO

Apenas 2 artigos mostram relevância do gênero para o risco de retinopatia HCQ/CQ. Oluleye, Babalola e Ijaduola (2016) alegou que a automedicação com cloroquina foi a principal

causa de retinopatia nos pacientes da África subsaariana, os homens foram os mais afetados nesse estudo por serem os maiores usuários de CQ. Em outro estudo observou-se que mulheres astênicas e baixas corriam maior risco. As mulheres eram significativamente mais propensas a ter retinopatia por HCQ do que os homens (BROWNING e LEE, 2018).

5.8.USO DE TAMOXIFENO

Dos 14 artigos selecionados para o estudo, 9 citaram o uso de Tamoxifeno como fator de risco para toxicidade retiniana por HCQ. Yusuf *et al.* (2017) afirma que o tamoxifeno foi investigado como potencialmente causador de uma maculopatia dependente da dose que pode, ao mesmo tempo, aumentar o risco de toxicidade do HCQ. A terapia com tamoxifeno aumenta o risco de toxicidade retinal, os antiácidos e a argila de caulim reduzem a atividade de CQ / HCQ e o paciente deve tomar os medicamentos com 4 horas de intervalo (STOKKERMANS *et al.*, 2021). Quatro estudos apontam que o uso concomitante de Tamoxifeno confere um risco maior de toxicidade retinal do HCQ (NUANPAN *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2019; SOLBERG *et al.*, 2019; WORTH *et al.*, 2018). Dois artigos citaram o Tamoxifeno como fator de risco, mas não mostraram risco estabelecido e especificado no artigo quando usado com a HCQ (MARSHALL *et al.*, 2021; GOBBETT *et al.*, 2020).

5.9.COMORBIDADES

Dos 14 artigos selecionados para este estudo, 10 abordam que pacientes com doenças reumatológicas em uso contínuo de HCQ/CQ tem mais chances de desenvolver doenças relacionadas a retina. Dois estudos relatam que doenças autoimunes, dentre estas Lúpus, Síndrome de Sjogren, Artrite Reumatoide e outras doenças do tecido conjuntivo que fazem o tratamento apenas com HCQ tem risco menores de desenvolver retinopatias e alertam que a retirada do HCQ está associada a um risco aumentado de desenvolver uma exacerbação da doença em pacientes estáveis. (BROWNING e LEE, 2018; TANGTAVORN *et al.*, 2016). Quatro estudos expõem que pacientes com doenças reumatológicas que fazem uso prolongado de CQ e HCQ devem fazer a detecção precoce da retinopatia, pois o dano pode progredir mesmo após a interrupção do medicamento devido à lenta eliminação do medicamento do corpo. Assim, a triagem para toxicidade retinal precoce é crucial para detectar sinais de maculopatia em uma “fase pré-clínica” para prevenir perda visual severa por meio da descontinuação precoce da medicação (SOLBERG

et al, 2019; CABRAL *et al*, 2019; DOO RI EO *et al*, 2017 e WORTH *et al*, 2018). Um estudo relata que a maioria dos pacientes com doenças autoimunes que fazem uso a longo prazo de CQ e HCQ desenvolvem retinopatia antes de 5 anos e sugere que os pacientes devem ser submetidos a triagem oftalmológica anualmente (TANGTAVORN *et al*, 2016). Um estudo que trata do índice de cegueira na população de pacientes reumáticos tratados com hidroxiclороquina relata que a toxicidade macular induzida por HCQ é rara, e que para que esta aconteça é necessário terapia prolongada (mais de 18 anos) e que mesmo assim não está necessariamente associada à perda visual funcional. Seus achados sugerem que as condições comórbidas comuns na AR e no LES contribuem substancialmente para a perda de visão e não devem ser ignoradas (SINGH *et al*, 2019).

6. DISCUSSÃO

Durante a pandemia de COVID-19, a HCQ e a CQ ganharam relevância devido as recomendações de seu uso no tratamento contra o coronavírus. O MS preconizou o seu uso no Brasil e vários estudos respaldaram a decisão ministerial à época, embora a utilização para este fim seja controversa. Dado a importância e uso destes medicamentos durante a pandemia em largas populações, fez-se necessário analisar se os efeitos colaterais oftalmológicos destes fármacos poderiam afetar os pacientes que realizaram o tratamento preconizado à época.

No tocante a duração da terapia medicamentosa com HCQ/CQ, houve concordância entre a maioria dos autores de que o uso contínuo por mais de 5 anos constitui um fator de risco, e que a prevalência de retinopatia nessa população é de 7,5%, estes estudos se embasavam nas recomendações da AAO de 2016 quanto o rastreamento de retinopatia por CQ e HCQ, o qual se apoia em uma análise epidemiológica em 2361 pacientes. Doo Ri Eo *et al* (2017) diverge dos demais autores, em um estudo retrospectivo com 310 pacientes coreanos com doenças reumatológicas, ao afirmar que a administração por mais de 3 anos de HCQ constitui um fator de risco significativo e demonstra uma taxa de prevalência de retinopatia após 5 anos de uso de 5,2%. Tal discordância de prevalência é observada em outros estudos como o de Chu-Yu *et al* (2019), que realizou um estudo coorte em toda população taiwanesa, em que relata uma prevalência de 3,9%. Essas divergências em prevalência se devem tanto a diferente etnia das populações analisadas quanto aos critérios diagnósticos distintos utilizados em cada pesquisa.

Quanto ao método de dosagem a maior parte dos autores concordam, a partir de 2016, em orientar a prescrição por peso ideal, isso se deve a recomendação da AAO em 2016, na qual afirma que esse método é superior como preditor de toxicidade retiniana. Contudo, Browning e Lee (2018) em seu estudo retrospectivo com 565 pacientes discorda dessa afirmação, ao não observar essa correlação em sua análise, além de recomendar que a dosagem seja realizada com a menor dose entre a por peso real e peso ideal no intuito de prevenir a sobredosagem.

No que diz respeito a dose cumulativa, como fator de risco para retinopatia, essa revisão encontrou que há concordância entre a maioria dos autores. Entretanto, divergem quanto a dose acumulada necessária para se ter um risco significativo de retinopatia por HCQ/CQ. É evidente, também, que a dose cumulativa precipitadora de retinopatia pelo uso de CQ é inferior ao da HCQ conforme Stokkermans *et al* (2021). Por outro lado, outros autores não encontraram nenhuma relação estatisticamente significativa com a dose cumulativa na incidência de retinopatia HCQ. (NUANPAN *et al*, 2016; YUSUF *et al*, 2017).

A respeito da dose diária ingerida há um consenso entre os autores de que a dose diária acima de 5,0 mg/kg de HCQ ou 2,3 mg/kg de CQ por peso real constituem um fator de risco. Yusuf *et al* (2017) acrescenta que o risco de desenvolvimento de retinopatia por HCQ é 2 a 3 vezes maiores com doses maiores a 5,0 mg/kg/dia comparado as de 4,0 mg/kg/dia por peso real e Stokkermans *et al* (2021) alega que doses acima de 5,0 mg/kg/dia por peso real aumento o odds de retinopatia em 5,7 vezes.

No que tange o tipo físico, a proteção conferida a determinado somatótipo é garantida pela escolha do método de dosagem. A dosagem por peso real proporciona segurança a pessoas curta e obesas quanto o risco de sobredosagem, e a por peso ideal assegura o mesmo aos pacientes magros e baixos. Browning e Lee (2018) orienta por isso que seja dada a menor dose entre os dois métodos.

Em relação a raça, os estudos relataram que a toxicidade retiniana de HCQ ocorre na região parafoveal, exceto em pacientes asiáticos em que o dano retiniano na região pericentral foi mais comum (DOO RI EO *et al*, 2017). Outro estudo especifica que o CQ pode se acumular mais no EPR dos tailandeses do que nos caucasianos, segundo Nuapan *et al* (2016).

Sobre o gênero, essa revisão mostra pouca relevância deste fator para o risco de retinopatia

por HCQ/CQ. De acordo com Oluleye, Babalola e Ijaduola (2016) relatam os homens foram os mais afetados por retinopatia por serem os maiores usuários da automedicação com CQ na África subsaariana. Todavia Browning e Lee (2018) alegam que as mulheres eram significativamente mais propensas a ter retinopatia por HCQ do que os homens apesar das causas não estarem claras.

O uso concomitante do Tamoxifeno, na maioria dos artigos estudados, foi relatado como potencialmente causador de uma maculopatia dependente da dose que pode, ao mesmo tempo, aumentar o risco de toxicidade do HCQ. A minoria dos estudos citava o Tamoxifeno como fator de risco, porém não especificam o risco quando usado com a HCQ.

Referente as comorbidades, os autores concordam que pacientes com doenças reumatológicas em uso contínuo de HCQ tem mais chances de desenvolver doenças relacionadas a retina. Ainda afirmam que os pacientes com doenças reumatológicas que fazem uso prolongado de CQ e HCQ devem fazer a detecção precoce da retinopatia, pois o dano pode progredir mesmo após a interrupção do medicamento (SOLBERG *et al*, 2019; CABRAL *et al*, 2019; EO *et al*, 2017 e WORTH *et al*, 2018).

As principais variáveis relacionadas à prescrição para tratamento precoce de COVID-19 são a dose acumulativa e a duração do tratamento. O tratamento preconizado pelo MS durante 2020 (BRASIL, 2020) incluía HCQ/CQ em um regime de 14 dias, no qual totalizava 7,6 g de HCQ ou 9,5 g de CQ. Em nossa revisão, constatamos que a retinopatia medicamentosa é observada a partir da uma dose acumulativa de ao menos 600g de HCQ (DOO RI EO *et al*, 2017) ou de ao menos 460g de CQ (STOKKERMANS, 2021), em uma terapia com duração de ao menos 3 anos (DOO RI EO *et al*, 2017). Como o tratamento preconizado pela MS tinha valores inferiores a esses dois parâmetros, não se espera que os pacientes desenvolvam alterações oftalmológicas (toxicidade ou retinopatia) decorrentes do uso de HCQ/CQ por esse protocolo.

7. CONCLUSÃO

Os efeitos colaterais oftalmológicos, principalmente retinianos, decorrentes da utilização de CQ e HCQ são: alteração da visão de cores, escotomas paracentrais, maculopatia em “olho de boi” e até cegueira. As lesões são, geralmente, irreversíveis.

Os fatores de risco relacionados a retinopatia pelo uso de CQ ou HCQ, encontrados na

revisão, são a dose cumulativa, o tempo de duração da terapia, a dose diária, tipo físico, uso concomitante de tamoxifeno e as comorbidades do paciente.

Os fatos levantados nesse estudo sugerem que o tratamento precoce contra o novo coronavírus orientado pelo MS com o HCQ/CQ não induza efeitos colaterais oftalmológicos.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na busca por terapias medicamentosas contra o COVID-19 durante a epidemia, alguns autores e entidades de saúde e sanitárias viram na HCQ/CQ uma opção de tratamento. Contudo há riscos associados a ingestão desses medicamentos que podem causar até a cegueira. Os dados levantados nessa pesquisa sugerem que o tratamento precoce orientado contra o coronavírus pelo MS com HCQ/CQ não seja prejudicial à saúde ocular, pois o tempo de terapia e, principalmente, a dose acumulativa dos fármacos são inferiores aos níveis considerados prejudiciais.

Esse estudo é importante devido à grande população que foi submetida a esse tratamento e a relevância em saber se esses indivíduos poderiam estar com risco de sofrer com efeitos colaterais oculares do HCQ/CQ. A presente revisão é limitada pela pequena quantidade de estudos que aborda e busca esclarecer sobre um tema de saúde atual e emergente

9. REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020, 36 p. Disponível em: <http://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/COVID-11ago2020-17h16.pdf> Acesso em: 03 dez. 2020.

BRINKLEY, J. R.; DUBOIS, E. L.; RYAN, S. J. Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. **American journal of ophthalmology**, v. 88, n. 1, p. 1-11, 1979. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(79\)90743-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(79)90743-8). Disponível em: [https://www.ajo.com/article/0002-9394\(79\)90743-8/pdf](https://www.ajo.com/article/0002-9394(79)90743-8/pdf). Acesso em: 02 dez. 2020.

BRITO, P. Os pares cranianos - Nervo Óptico: Segundo nervo craniano. **Clínica Paulo Brito**. Lições de Neurologia para residentes. Os Pares Cranianos. Disponível em: https://www.neurologiapaulobrito.com/pdf/pdf_programa_residencia/pares_cranianos/Nervo%20Optico.pdf. Acesso em: 02 dez. 2020.

COLLINS, K. P.; JACKSON, K. M.; GUSTAFSON, D. L. Hydroxychloroquine: a physiologically-based pharmacokinetic model in the context of cancer-related autophagy modulation. **Journal of**

Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 365, n. 3, p. 447-459, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.117.245639> Disponível em: <https://jpet.aspetjournals.org/content/365/3/447.long>. Acesso em: 6 nov. 2020.

DE SISTERNES, L. *et al.* Localization of damage in progressive hydroxychloroquine retinopathy on and off the drug: inner versus outer retina, parafovea versus peripheral fovea. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 56, n. 5, p. 3415-3426, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16345>. Disponível em: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2299626>. Acesso em: 02 dez. 2020.

DUA, H. S. *et al.* Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). **Ophthalmology**, v. 120, n. 9, p. 1778-1785, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.018> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161642013000201> Acesso em: 03 dez. 2020.

HELENE, O.; HELENE, A. F. Alguns aspectos da óptica do olho humano. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 33, n. 3, p. 1-8, 2011. DOI: [Some aspects of the optics of the human eye](https://doi.org/10.1590/S1806-11172011000300012) Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-11172011000300012&script=sci_arttext Acesso em: 02 dez. 2020.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1-14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7> Disponível: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7> Acesso em: 03 dez. 2020.

HUSSAIN, A. *et al.* Covid-19: A Comprehensive Review of a Formidable Foe and the Road Ahead. **Expert Review of Respiratory Medicine**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1782198>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2020.1782198>. Acesso em: 03 dez. 2020.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 440 p.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. Tradução: FONSECA, Ademar V. *et al.* 13ª. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. 1216 p.

KELLNER, S. *et al.* Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. **British Journal of Ophthalmology**, v. 98, n. 2, p. 200-206, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303897>. Acesso em: 02 dez. 2020.

LEDFORD, H.; CYRANOSKI, D.; VAN NOORDEN, R. The UK has approved a COVID vaccine — here's what scientists now want to know. **Nature**. Londres, 03 dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-03441-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03441-8>. Acesso em: 03 dez. 2020.

MARMOR MF *et al.* Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine

Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, march 2016. DOI: 10.1016 / j.opthta.2016.01.058. Disponível em: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(16\)00201-3/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(16)00201-3/fulltext). Acesso em: 12 oct. 2021.

JORGE *et al.* Hydroxychloroquine retinopathy — implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol*, nov. 2018. 14 (12): 693-703. DOI: 10.1038 / s41584-018-0111-8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-018-0111-8>. Acesso em: 12 oct. 2021.

MARMOR, M. F. Covid-19 and chloroquine/hydroxychloroquine: Is there ophthalmological concern?. **American Journal of Ophthalmology**, v. 213, p. A3, mai. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.03.028>. Disponível em: [https://www.ajo.com/article/S0002-9394\(20\)30132-X/fulltext](https://www.ajo.com/article/S0002-9394(20)30132-X/fulltext). Acesso em: 03 dez. 2020.

MARSHALL, E. *et al.* Prevalence of hydroxychloroquine retinopathy using 2018 Royal College of Ophthalmologists diagnostic criteria. **Eye**, p. 1-6, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41433-020-1038-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41433-020-1038-2>. Acesso em: 26 nov. 2020.

MILIBARI, A. A. Current Situation of Coronavirus Disease: (COVID-19) Review Article. **Health Science Journal**. August 03, 2020. Disponível em: <https://www.hsj.gr/medicine/current-situation-of-coronavirus-disease-covid19-review-article.pdf>. Acesso em: 03 dez. 2020.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia Orientada Para a Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2014. 1136 p.

MOSCHOS, M. M. *et al.* Assessment of hydroxychloroquine maculopathy after cessation of treatment: an optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 2993, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81303> Disponível em: <https://www.dovepress.com/assessment-of-hydroxychloroquine-maculopathy-after-cessation-of-treatm-peer-reviewed-article-DDDT> Acesso em: 02 dez. 2020.

SINGHAL, T. **A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19)**. The Indian Journal of Pediatrics, p. 1-6, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6> Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03263-6> Acesso em: 03 dez. 2020.

TANGTAVORN, N. *et al.* Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. **Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)**, v. 10, p. 2179, 2016. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147%2FOPTH.S119872>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098594/>. Acesso em: 02 dez. 2020.

VIEIRA, J. M. *et al.* What do we know about COVID-19? A review article. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 4, p. 534-540, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v66n4/1806-9282-ramb-66-4-0534.pdf>. Acesso em: 03 dez. 2020.

WORLDOMETER. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. **WORLDOMETER**. Dez, 2020. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 03 dez. 2020.

YUSUF, I. H. *et al.* Hydroxychloroquine retinopathy. **Eye**, v. 31, n. 6, p. 828-845, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038%2Feye.2016.298>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/eye2016298>. Acesso em: 01 nov. 2020.

PEREIRA, B. B. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. **J Toxicol Environ Health B Crit Rev.** 12 abr. 2020. DOI: [10.1080/10937404.2020.1752340](https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1752340). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281481/>. Acesso em: 04 oct. 2021.

STOKKERMANS, T. J. *et al.* Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. **StatPearls.** Treasure Island (FL). 22 abr. 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725771/>. Acesso em: 04 oct. 2021.

BROWNING, D. J. LEE, C. Somatotype, the risk of hydroxychloroquine retinopathy, and safe daily dosing guidelines. **Clin Ophthalmol.** Volume 2018:12 Pages 811—818. DOI: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S163451>. Disponível em <https://www.dovepress.com/somatotype-the-risk-of-hydroxychloroquine-retinopathy-and-safe-daily-d-peer-reviewed-fulltext-article-OPTH>. Acesso em: 04 oct. 2021.

RI EO, D. *et al.* Frequency and Clinical Characteristics of Hydroxychloroquine Retinopathy in Korean Patients with Rheumatologic Diseases. **J Korean Med Sci.** 32(3):522-527. Mar. 2017. DOI: [10.3346/jkms.2017.32.3.522](https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.522). Disponível em <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2017.32.3.522>. Acesso em: 04 oct. 2021.

TANGTAVORN, N. *et al.* Incidence of and risk factors for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy in Thai rheumatologic patients. **Clin Ophthalmol.** 10: 2179–2185. 02 nov. 2016. DOI: [10.2147/OPTH.S119872](https://doi.org/10.2147/OPTH.S119872). Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843287/>. Acesso em: 04 oct. 2021.

SOLBERG, Y. Fluorescence Lifetimes in Patients With Hydroxychloroquine Retinopathy. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** Vol.60, 2165-2172. 01 mar. 2019. DOI: [10.1167/iovs.18-26079](https://doi.org/10.1167/iovs.18-26079). Disponível em <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2734478>. Acesso em: 04 oct. 2021

YEN, C. *et al.* Current screening practice in patients under long-term hydroxychloroquine medication in Taiwan: A nationwide population-based cohort study. **Medicine (Baltimore).** 98(14):e15122. Abr. 2019. DOI: 10.1097/MD.00000000000015122. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/04050/Current_screening_practice_in_patients_under.76.aspx. Acesso em: 04 out. 2021

CABRAL, RTS. *et al.* Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. **Arq Bras Oftalmol.** 82(1):12-17. 01 nov. 2018. DOI: 10.5935/0004-2749.20190002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403262/>.

Acesso em: 04 out. 2021

OLULEYE, T S; BABALOLA, Y; IJADUOLA, M. Chloroquine retinopathy: pattern of presentation in Ibadan, Sub-Sahara Africa. **Eye (Lond.)** 30(1):64-7. Jan. 2016 DOI: 10.1038/eye.2015.185. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/eye2015185>. Acesso em: 04 out. 2021

WORTH, C. *et al.* An audit of the use of hydroxychloroquine in rheumatology clinics. **Rheumatol Adv Pract.** 2 (1): rky013. Maio 2018. DOI: 10.1093 / rap / rky013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6649984/>. Acesso em: 04 out. 2021

MARSHALL, E. *et al.* Prevalence of hydroxychloroquine retinopathy using 2018 Royal College of Ophthalmologists diagnostic criteria. **Eye (Lond.)** 35(1):343-348. Jun 2020 DOI: 10.1038/s41433-020-1038-2. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41433-020-1038-2>. Acesso em: 04 out. 2021

GOBBET, A. *et al.* Two years' experience of screening for hydroxychloroquine retinopathy. **Eye (Lond.)**. 35(4):1171-1177. 07 jun. 2020 DOI: 10.1038/s41433-020-1028-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41433-020-1028-4>. Acesso em: 04 out. 2021