

Rio de Janeiro (RJ), 23 de abril de 2020.

**Ao Dr. Marcelo Campos Oliveira**  
Diretor do DAET/MS  
Departamento de Atenção Especializada e Temática

Prezado Senhor,

Conforme solicitado previamente, a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) elaborou nota técnica, anexa, na qual aborda aspectos relacionados ao uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de doenças dermatológicas. Para tanto, lançou mão de ampla literatura científica e da longa experiência de seus especialistas, os quais têm atuado no intuito de oferecer aos pacientes segurança e eficácia em suas orientações.

No contexto da pandemia de COVID-19, esse documento apresentado pela SBD, em sua Gestão 2019 -2020, torna-se uma relevante contribuição para as autoridades sanitárias. Por serem reconhecidamente adotados com frequência em tratamentos dermatológicos, as descrições sobre seus mecanismos de ação, interações medicamentosas, posologia e efeitos adversos serão úteis na medida que se discute o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19.

Nessa perspectiva, a SBD se coloca à disposição para contribuir na construção de soluções de base científica sólidas que sejam de amplo interesse social e coletivo dentro do esforço para superação dessa grave epidemiológica.

Sem mais para o momento, colocamo-nos à disposição para outros esclarecimentos.

Atenciosamente,

**Sérgio Palma**  
*Presidente da SBD*  
*Gestão 2019 – 2020*

## Antimaláricos aminoquinolínicos na prática dermatológica: visão da Sociedade Brasileira de Dermatologia

### INTRODUÇÃO

Remonta ao século XVII, o uso de derivados do quinina, extraídos de uma planta nativa da América do Sul, no tratamento de vários estados febris, certamente muitos deles causados por malária, somente reconhecida no século XIX.<sup>1</sup>

Seu primeiro derivado sintético, a quinacrina foi introduzida nos anos 1930 e amplamente empregada na prevenção e no tratamento da malária nas tropas americanas, durante a Segunda Guerra Mundial.<sup>2</sup> Nessa época, também se verificou o efeito benéfico na artrite de indivíduos em uso profilático de antimaláricos (AMs), o que levou a pesquisas sobre o uso e a eficácia dessas drogas em doenças reumáticas, sobretudo no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na artrite reumatoide.<sup>3</sup>

Posteriormente, foram sintetizados os derivados 4-aminoquinolínicos, a cloroquina (CQ), em 1934, e a hidroxicloroquina (HCQ), em 1955, com igual efetividade e melhor tolerância em relação à quinacrina no tratamento da malária.<sup>4</sup>

Embora anteriormente utilizados em casos isolados de lúpus eritematoso (LE), os AMs só tiveram seu uso difundido no tratamento do LE a partir da publicação de Page, em 1951, que obteve boa resposta com a quinacrina em 18 pacientes que não responderam à quinina<sup>5</sup>

Além do uso habitual dos AMs no tratamento das manifestações cutâneas de doenças autoimunes do colágeno, essas drogas têm uma vasta aplicação na prática dermatológica, sendo empregadas com sucesso variável em inúmeras dermatoses (Quadro 1).

Quadro 1. Doenças com manifestações dermatológicas tratadas com antimaláricos

Alopecia frontal fibrosante	Esclerodermias localizadas	Líquen escleroso	Perniose
Dermatite atópica	Escleromixedema	Líquen plano	Porfíria cutânea tardia
Dermatomiosite	Esclerose sistêmica	Líquen plano pilar	Sarcoidose
Doença de Kikuchi-Fujimoto	Fasciíte eosinofílica	Lúpus eritematoso	Síndrome de Schnitzler
Doença granulomatosa crônica	Granuloma anular	Mucínose reticular eritematosa	Síndrome do anticorpo antifosfolípide
Eritema anular eosinofílico	Granuloma anular elastolítico	Mucínose folicular	Urticária
Erupção polimorfa à luz	Lipodermatosclerose	Necrobiose lipóidica	Urticária vasculite



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

Dos AMs usados na prática dermatológica, estão disponíveis no Brasil o difosfato de CQ 250mg (= 150mg de CQ-base) e o sulfato de HCQ 400mg (= 310mg de HCQ-base), ambos para uso oral, porém a quinacrina não está disponível.

## FARMACOLOGIA

A CQ e a HCQ são hidrossolúveis, rapidamente e quase completamente absorvidas no trato gastrointestinal; 50-70% ligam-se às proteínas plasmáticas; apresentam um alto volume de distribuição, superior a 100 litros/kg, com grande acúmulo no compartimento tecidual, como baço, fígado, rins, pulmões, coração, músculos e cérebro, sendo necessário um tempo mínimo de quatro semanas (CQ) e de 3-6 meses (HCQ) para se atingir a estabilização da concentração sanguínea.<sup>6</sup>

A concentração dessas drogas no sangue total é muitas vezes superior à concentração plasmática, devido ao acúmulo em plaquetas, hemácias e leucócitos, o que está relacionado ao seu mecanismo de ação.<sup>3</sup> Apresentam afeição por epitélios pigmentados, como pele e retina, onde podem atingir concentrações 100-200 vezes (HCQ) e 200-20.000 (CQ) vezes superiores às plasmáticas.

No entanto, não se armazenam bem no tecido adiposo. O metabolismo de ambas as drogas ocorre no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450. Cerca de 50% da dose ingerida é eliminada de forma inalterada na urina, sendo necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.<sup>2</sup> Têm vida média de 40-60 dias e podem permanecer no organismo durante meses após a suspensão. Ambas as drogas atravessam a placenta e são excretadas em pequena quantidade no leite materno.<sup>7</sup>

No caso das doenças reumáticas, a relação dose-efeito não foi estabelecida para a CQ e concentrações sanguíneas de HCQ inferiores a 1000ng/ml parecem ser insuficientes para controlar a atividade do LES, sendo que concentrações mais altas têm sido relacionadas a aumento do risco de efeitos adversos em tratamentos de longo prazo e também à intoxicação aguda.<sup>6,8</sup> Com relação ao LE cutâneo, níveis sanguíneos superiores a 750ng/ml podem ser necessários em casos de doença refratária, exigindo ajuste temporário de dose até obtenção da resposta.<sup>9</sup>

## MECANISMO DE AÇÃO

Ainda que o mecanismo de ação da CQ e HCQ não esteja completamente esclarecido, muitos dos seus efeitos são resultantes de seu tropismo pelos lisossomos, onde se acumulam (100-1000 vezes), aumentando o pH, o que resulta em inúmeros efeitos imunológicos e não imunológicos.<sup>5</sup>

A CQ e a HCQ atuam em diversas vias, o que lhes confere propriedades de natureza imunomoduladora, anti-inflamatória e antiproliferativa, além da reconhecida atividade



## SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

antimicrobiana. Elas ainda têm efeito fotoprotetor, ao absorver os raios UV e atenuar a inflamação por eles induzida, inibem a agregação plaquetária e apresentam efeitos metabólicos, aumentando a tolerância à glicose, reduzindo os lípidos aterogênicos, favorecendo a excreção de porfirinas e diminuindo a hidroxilação da vitamina D.<sup>6,10</sup>

A ação imunomoduladora se dá por interferência na ligação de peptídeos de autoantígenos com moléculas da classe II do MHC, afetando a função de células dendríticas, monócitos e macrófagos. A apresentação de antígenos aos linfócitos CD4+ é impedida, o que leva à inibição da produção de IL1, IL2, IL6 e TNF-alfa por macrófagos e de IL1, IL2 e IL5 por linfócitos T, que participam da resposta inflamatória. Há sequestro de partículas de membrana, com diminuição significativa dos receptores de superfície, o que reduz a resposta a estímulos mitogênicos. A CQ e a HCQ também se ligam ao DNA, competindo com os anticorpos anti-DNA.<sup>6</sup>

A ação anti-inflamatória se deve à inibição das fosfolipases A2 e C, com consequente redução do ácido araquidônico, da síntese de prostaglandinas e da ação da bradicinina; inibição da formação de IL-1beta e TNF-alfa; inibição de mastócitos e da via de sinalização do receptor toll-like 9.<sup>6</sup>

A ação antiproliferativa dessas drogas é atribuída à indução de apoptose de células tumorais, inibição da angiogênese, ao reduzir o fator de crescimento do endotélio vascular, e interferência na glicoproteína CD34.<sup>10</sup>

### POSOLOGIA

Para a maioria das indicações dermatológicas, a recomendação clássica do uso de AMs estabelecia uma dose diária de 3-4mg/kg para CQ difosfato e de 6,5mg/kg para HCQ sulfato, em relação ao peso corporal ideal, que também leva em consideração a altura corporal.<sup>5,6</sup> Fundamentava-se no fato dessas drogas não ficarem retidas no tecido adiposo, que resultaria em maior acúmulo em outros tecidos, aumentando o risco de efeitos adversos, em particular a retinopatia.<sup>11,12</sup>

Entretanto, atualmente se recomenda uma dose diária igual ou inferior a 5mg/kg (máximo 400mg/d) para HCQ sulfato, em relação ao peso corporal real.<sup>12</sup> Tal recomendação se fundamenta em estudos mais recentes, demonstrando que a utilização do peso corporal real é superior ao peso corporal ideal em estimar o risco de toxicidade dessas drogas.<sup>13,14</sup>

Como não há estudos recentes sobre a toxicidade da CQ, levando-se em conta sua similaridade farmacológica com a HCQ e a correspondência do limiar de toxicidade com base em literatura antiga (3mg/kg para CQ e 6,5mg/kg para HCQ), atualmente, a dose máxima diária recomendada de CQ difosfato seria de 2,3mg/kg de peso real (equivalente a 5mg/kg de HCQ sulfato).<sup>11,14</sup> Há muitos estudos sugerindo que a CQ seja mais tóxica que a HCQ, porém não existe boa evidência na comparação farmacológica.<sup>14</sup>



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

Como essas drogas têm uma vida média muito longa e devido à dificuldade de segmentar a dose diária com base no peso corporal, pode-se calcular a dose semanal e distribuí-la ao longo da semana, com a administração em dias alternados ou com a supressão do uso em um ou mais dias.

É importante considerar o ajuste de doses em pacientes com prejuízo da função hepática e renal. Devido à relevância da medicação no controle da doença sistêmica, nos pacientes com LES só é recomendado o ajuste de dose da HCQ quando o *clearance* for inferior a 30ml/min, devendo ser administrada uma dose máxima de 3mg/kg de peso corporal.<sup>15</sup>

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A CQ e a HCQ podem aumentar os níveis séricos de digoxina, ciclosporina, D-penicilamina, metotrexato e beta-bloqueadores; diminuir a biodisponibilidade da ampicilina; ter efeito antiarrítmico sinérgico com a amiodarona; aumentar o risco de miopatia por corticosteroide; e reduzir o efeito da fisostigmina e da neostigmina.<sup>5</sup>

Pode ocorrer aumento da biodisponibilidade da CQ e da HCQ com o uso concomitante de cimetidina e de ritonavir, assim como redução da biodisponibilidade com o uso simultâneo de colestiramina e antiácidos.<sup>6</sup>

Um achado inesperado de um estudo recente sobre a HCQ foi que o uso concomitante com tamoxifeno, usado a longo prazo no tratamento de câncer da mama, aumentou em cinco vezes o risco de toxicidade retiniana e correlacionava com o uso cumulativo da droga. No entanto, o anastrozol não apresentou risco similar ao tamoxifeno, porém foi limitado o número de pacientes estudados em uso dessa medicação.<sup>13</sup>

O uso combinado de CQ e HCQ não é recomendado devido ao risco aumentado de efeitos adversos, principalmente de retinopatia.<sup>12</sup>

Desde muito tempo o tabaco tem sido responsabilizado por reduzir a eficácia dos AMs nos pacientes com LE cutâneo, como bem demonstrou uma meta-análise, em que os pacientes fumantes apresentaram uma chance duas vezes menor de responder aos AMs.<sup>16</sup> Entretanto, essa associação não foi confirmada por outros estudos. Além disso, uma investigação envolvendo pacientes com doenças do tecido conjuntivo, incluindo LES, não observou diferença significativa nos níveis sanguíneos de HCQ entre fumantes e não fumantes, o que seria um forte argumento contra a interferência direta do tabaco no efeito da HCQ.<sup>17</sup>

Por outro lado, é reconhecido que os constituintes do tabaco são fortes indutores do citocromo P450, o que poderia influenciar no metabolismo dos AMs, e que a nicotina pode inibir a captação dos AMs pelos lisossomos.<sup>5</sup> Embora não sejam claros os reais efeitos do tabaco na eficácia dos AMs, é indubitável que o tabagismo agrava as manifestações cutâneas do LE. Portanto, é importante que os dermatologistas informem seus pacientes sobre os efeitos



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

negativos do tabaco na atividade da doença e sua potencial interferência na eficácia da medicação.<sup>12</sup>

### **USO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS (gravidez e lactação)**

Os antimaláricos são empregados rotineiramente no tratamento do LE, dermatomiosite e esclerodermia em crianças, com um perfil de efeitos adversos equivalente ao dos adultos, porém o risco de desenvolvimento de retinopatia não foi devidamente avaliado na população pediátrica.<sup>2,18</sup>

Malformações não são mais frequentes com o uso dos AMs na gravidez e vários estudos com monitoração de crianças, cujas mães fizeram uso durante a gestação e a amamentação, não demonstraram a ocorrência de danos funcionais nem malformações de olhos e ouvido.<sup>15</sup> Também não há maior ocorrência de prematuridade, recém-nato com baixo peso e morte fetal causados pelo uso de AMs durante a gravidez, mas a evidência de segurança é maior com a HCQ, pelo fato de ser mais frequentemente usada em mulheres grávidas.<sup>12,19</sup> No entanto, uma meta-análise recente mostrou associação entre o uso de HCQ em doenças autoimunes e o risco de aborto espontâneo, porém os autores não puderam afastar a atividade da doença subjacente como responsável.<sup>20</sup>

A utilização da HCQ reduz o risco de exacerbação do LES que pode ocorrer durante a gestação e no período pós-parto, da ocorrência de prematuridade e de bloqueio cardíaco congênito em presença de anticorpos anti-Ro. Por isso, é recomendável que a HCQ seja mantida durante a gestação e no pós-parto em mulheres com LES e naquelas com LE cutâneo anti-Ro positivo.<sup>18</sup>

Os AMs são excretados em mínima quantidade no leite materno e não há referência a quaisquer anormalidades relacionadas a seu uso durante a amamentação, sendo sua manutenção permitida nos casos de crianças nascidas a termo, saudáveis e bem monitoradas.<sup>6</sup>

Em suma, conforme opinião de *experts* nas recomendações atualizadas do emprego da HCQ na prática dermatológica, esta droga pode ser mantida com segurança durante a gestação e a amamentação em pacientes que se beneficiam do seu uso.<sup>12</sup>

### **EFEITOS ADVERSOS**

Os AMs são considerados relativamente seguros no tratamento de doenças reumáticas e dermatológicas. Apesar do seu largo uso, é baixa a incidência de reações adversas. No entanto, a maior preocupação de médicos e pacientes é a toxicidade ocular, sobretudo a retinopatia.

#### ***Retinopatia***

O risco de toxicidade retiniana parece não ser tão baixo, como antes se pensava.<sup>13</sup> Os AMs se depositam no epitélio pigmentar da retina e podem causar dano permanente à visão, que pode



## SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

progredir mesmo após suspensão da medicação. O dano inicial é assintomático, o que reforça a necessidade de avaliação oftalmológica de rastreio. Alterações na percepção de cor, dificuldade de leitura, escotomas e visão borrada ou reduzida devem exigir investigação.

A toxicidade avançada causa a maculopatia em olho-de-boi (*bull's eye*). O risco de retinopatia aumenta com tempo de uso e dose acumulada da medicação, sendo relativamente baixo com menos de cinco anos de uso, porém é estimado em 7,5% após cinco anos, aumentando para 20% após 20 anos.

Uma dose acumulada maior que 1000g de HCQ, que corresponde a uma dose diária de 400mg por sete anos, a presença de insuficiência renal, doença retiniana, maculopatia e o uso concomitante de tamoxifeno elevam consideravelmente o risco de desenvolvimento de retinopatia. A maculopatia é uma contraindicação relativa ao uso de AMs porque pode mascarar uma retinopatia inicial, além de dificultar ou mesmo impossibilitar uma avaliação adequada.<sup>13-15,21</sup>

A dose considerada segura em relação ao risco de toxicidade ocular, segundo a recomendação revisada da Academia Americana de Oftalmologia (2016), deve ser igual ou inferior a 5mg/kg/d para a HCQ e 2,3mg/kg/d para a CQ.<sup>14</sup>

Levando-se em conta a sensibilidade dos recursos atuais disponíveis para avaliação oftalmológica, que detectam alterações precoces, antes de ser visível o dano ao epitélio pigmentar da retina e da ocorrência de sintomas visuais, as novas diretrizes de rastreio da retinopatia por AM recomendam uma avaliação oftalmológica de base, com fundoscopia, para avaliação da mácula, durante o primeiro ano de uso da medicação, que pode ser iniciada antes da realização do exame.

De modo a detectar alterações iniciais e reversíveis, deve ser feita uma avaliação anual após cinco anos de uso do AM, com teste de campo visual automatizado e tomografia de coerência óptica. No entanto, na presença de fator de risco para retinopatia, a avaliação de rastreio também deve ser anual, porém iniciada após o primeiro ano de uso do AM.<sup>12,14</sup>

Em razão do desconhecimento sobre o risco de toxicidade retiniana em crianças, recomenda-se avaliação anual nesta população, independentemente do tempo de uso do AM.<sup>18</sup>



Na tabela 1 encontram-se as principais condições que aumentam o risco de desenvolvimento de retinopatia pelo uso prolongado de AM.

Tabela 1. Fatores de risco para retinopatia por antimaláricos

---

Dose diária > 5mg/kg (HCQ) e > 2,5mg/kg (CQ)

Dose acumulada > 1000g (HCQ)

Tempo de uso > 5 anos

Insuficiência renal

Insuficiência hepática

Retinopatia ou maculopatia prévia

Uso concomitante de tamoxifeno

---

### **Outros efeitos adversos**

Mais comuns são os efeitos adversos gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, que geralmente são transitórios e tendem a resolver com redução da dose.<sup>4</sup>

Também relativamente frequente é a pigmentação azul-acinzentada por impregnação da pele, que acomete cerca de um quarto dos pacientes. Outras reações cutâneas mais comuns incluem erupções morbiliformes e psoriformes.<sup>12</sup> Além disso, os Mas são a causa mais comum de pustulose exantemática generalizada aguda, que costuma surgir 11-22 dias após o início da medicação.

São mais raras outras reações adversas graves, como reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.<sup>22</sup> Uma revisão sistemática recente não conseguiu comprovar nem afastar a possibilidade da associação entre o uso de AM e exacerbação da psoríase.<sup>23</sup>

É rara a miopatia provocada por AM, que pode atingir músculos esqueléticos e cardíaco. Em caso de fraqueza muscular, pode ser necessária biópsia de músculo para confirmação diagnóstica. O acometimento cardíaco pode levar a cardiomiopatia restritiva e distúrbios de condução, principalmente prolongamento do intervalo QT. Não existem diretrizes de rastreio da cardiotoxicidade, sendo recomendável uma avaliação eletrocardiográfica anual.<sup>12</sup>

Alterações hematológicas causadas por AM também são raras, incluindo agranulocitose, e há raros relatos de hepatotoxicidade, mas que pode ser fatal.<sup>18</sup>



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

Embora não haja recomendações formais de monitoração laboratorial durante o uso prolongado de AM, sugere-se uma avaliação periódica com hemograma e exames das funções renal e hepática.<sup>12</sup>

## PRINCIPAIS INDICAÇÕES DERMATOLÓGICAS

### ***Lúpus eritematoso cutâneo***

O LE cutâneo, associado ou não à doença sistêmica, é a principal indicação dos antimaláricos na prática dermatológica, mostrando-se eficaz em todos os subtipos – agudo, subagudo, crônico e intermitente (túmido).

Uma revisão Cochrane de 2017 sobre as diversas modalidades de tratamento do LE discoide concluiu que 50% dos casos tiveram resolução completa das lesões com o uso da HCQ.<sup>24</sup> Uma meta-análise que incluiu 31 estudos e avaliou 1.990 cursos de AM no tratamento de diferentes subtipos de LE cutâneo mostrou uma taxa global de resposta de 63%, porém com resposta bastante variada nas diferentes manifestações da doença, com maior taxa de eficácia (91%) no LE agudo e menor no LE pernóstico (31%); na falta de resposta à monoterapia com CQ ou HCQ, a quinacrina foi adicionada com sucesso.<sup>25</sup>

O uso de AM no LE cutâneo intermitente (túmido) se mostrou mais eficaz em não fumantes (88%) do que em fumantes (57%), sem diferença de resposta entre CQ e HCQ.<sup>26</sup> As formas hipertróficas e verrucosas de LE cutâneo crônico respondem mal ao tratamento com AM.<sup>6</sup>

Os AMs também se mostram efetivos em várias manifestações mucocutâneas inespecíficas do LES, entre elas a fotossensibilidade, as vasculites cutâneas, a urticária vasculite e as ulcerações orais.<sup>5</sup>

Uma recente revisão sistemática que investigou a eficácia das 11 diferentes modalidades de tratamento das manifestações cutâneas de LE, com inclusão de 107 estudos e 7.343 pacientes, sendo 22 estudos com AMs, mostrou evidência moderada para o uso dessas drogas, assim como para a talidomida. Todas as outras modalidades de tratamento sistêmico revelaram-se de limitada evidência.<sup>27</sup>

Nos casos refratários, deve ser considerada a cessação do tabagismo. Também pode ser bem-sucedida, nestes casos, a adição de quinacrina (não disponível no Brasil) ou a troca do AM, HCQ por CQ ou vice-versa.<sup>18</sup>

Um recente estudo francês verificou que 30% dos casos de LE cutâneo eram refratários à HCQ, estavam em uso da dose diária máxima recomendada de 400mg/d e apresentavam concentrações sanguíneas inferiores a 750ng/ml. Por isso, os autores propuseram para esses



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA**

casos o aumento da dose até que fosse atingido esse nível. Como a dose necessária para se conseguir esse objetivo é maior que a relacionada com a retinopatia, recomendam que tal estratégia seja utilizada apenas em pacientes com dose acumulada de 1000g e por tempo limitado até que seja obtida a resposta da doença cutânea.<sup>28</sup>

Uma revisão sistemática de atualização do uso de HCQ em LE cutâneo, que selecionou 12 estudos, sendo três prospectivos, e incluiu 852 pacientes, demonstrou que a dose diária de 400mg/d é efetiva (50-97%) e segura, com incidência excessivamente baixa de efeitos adversos e apenas um caso de retinopatia.

Por isso, os autores recomendam a dose diária de 400mg/d, independente do peso, para obtenção de resposta satisfatória do LE cutâneo. Como em muitos casos é ultrapassada a dose máxima diária de 5mg/kg de peso corporal real, relacionada a maior risco de retinopatia, sugere-se avaliação oftalmológica antes do início da medicação e, a seguir, anualmente. Recomenda-se, no entanto, avaliações mais frequentes em pacientes com maior risco de retinopatia ou com doenças oftalmológicas pré-existentes. Acredita-se que assim, com uma dose mais adequada, pode-se evitar o uso de drogas potencialmente mais tóxicas e também com baixa incidência de retinopatia.<sup>29</sup>

### ***Dermatomiosite***

Os antimaláricos são a base do tratamento das manifestações cutâneas da dermatomiosite (DM), sendo efetivos em 40%-75% dos casos que não respondem aos corticosteroides, quando usados em monoterapia (CQ/HCQ) ou em combinação com a quinacrina.<sup>6</sup> Sua ação fotoprotetora se torna relevante nos casos de DM com extrema fotossensibilidade.

Os AMs isolados ou combinados se mostraram importantes no controle das lesões cutâneas de formas amiopáticas da DM e na DM juvenil e também como poupadores de corticosteroides.<sup>30,31</sup> Entretanto, em recente estudo de 115 pacientes com DM clinicamente amiopática, embora tenham sido a medicação sistêmica mais empregada, foram capazes de controlar a doença cutânea em apenas 11,4% dos casos.<sup>32</sup>

Como no LE cutâneo, a falta de resposta da doença cutânea à CQ ou HCQ pode ser beneficiada pela troca da medicação ou combinação com a quinacrina. Também deve ser incentivada a cessação do tabagismo.

Geralmente os AMs apresentam um perfil favorável de reações adversas em pacientes com DM que, no entanto, costumam tolerar menos os AMs que os pacientes de LE.<sup>31</sup> Em um estudo comparativo, 31% dos pacientes com DM tiveram reações cutâneas em comparação com 3% dos pacientes com LE cutâneo.<sup>33</sup> Em outro estudo recente, ocorreram reações de hipersensibilidade cutânea em 30% dos pacientes com DM clinicamente amiopática tratados com HCQ.<sup>31</sup> Ao contrário, outro estudo retrospectivo recente, com total de 180 pacientes, não



## SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

mostrou diferença significativa na frequência de reações adversas cutâneas aos AM entre pacientes de LE cutâneo (4%) e de DM (5%).<sup>34</sup>

### ***Esclerodermia localizada***

Um estudo retrospectivo recente demonstrou eficácia da HCQ em monoterapia, por no mínimo seis meses, em 84 pacientes de esclerodermia localizada, com resposta completa em 43% dos casos e resposta parcial (maior que 50%) em 38% dos casos. A mediana de resposta inicial foi de quatro meses e de resposta máxima de 12 meses. A forma em placas da doença respondeu mais favoravelmente que as formas generalizada, linear e profunda. Doze por cento dos pacientes apresentaram efeitos adversos, mais comumente gastrintestinais.<sup>35</sup>

### ***Porfíria cutânea tardia***

A flebotomia é considerada a terapia ideal, porém os AMs têm seu lugar no tratamento da porfíria cutânea tardia, pela sua maior praticidade, assim como em casos de falta de resposta ou contraindicação da flebotomia. Os AMs aceleram a depleção hepática e a excreção urinária, além de inibir a síntese das porfirinas. Ainda que não atuem na sobrecarga de ferro, são alternativa aceitável e tão efetiva quanto a flebotomia.

As doses administradas devem ser baixas para evitar aumento do dano hepático. São recomendadas as doses de 2mg/kg de peso, duas vezes na semana, para a CQ, e 3,5mg/kg de peso, duas vezes na semana, para a HCQ. Há ainda a recomendação de realizar 1-4 flebotomias, antes de iniciar o uso do AM, com o intuito de aumentar a resposta à droga e reduzir o dano hepático.<sup>4,18</sup>

Em estudo retrospectivo brasileiro com casuística de porfíria cutânea tardia de hospital de referência terciária, 72% dos pacientes foram tratados com monoterapia de AM e 23% com a combinação de AM e flebotomia. Demonstrou-se uma diferença significativa no ritmo de normalização da excreção de porfirinas em urina de 24h, que foi mais longa com a terapia combinada (38 meses) do que com a monoterapia antimalárica (15 meses).<sup>36</sup>

### ***Erupção polimorfa à luz***

Os AMs estão indicados nos casos de erupção polimorfa à luz (EPL) que não respondem adequadamente ao tratamento convencional com fotoproteção, fototerapia e corticosteroides tópicos. Há estudos demonstrando eficácia dos AMs em aumentar a tolerância à luz solar e prevenir ou reduzir a erupção cutânea. Recomenda-se iniciar com a dose de 400mg de HCQ alguns dias antes da exposição solar e reduzir para 200mg, quando for obtida estabilização do quadro.<sup>4,5</sup>

Um recente estudo randomizado e duplo-cego comparou eficácia e segurança de antimaláricos na EPL e demonstrou superioridade da HCQ em relação à CQ (69% versus 63%), com boa a excelente resposta no controle do prurido, sensação de ardor e eritema; as reações



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA**

adversas referidas pelos pacientes foram leves a moderadas, sem ocorrência de qualquer efeito adverso sério e toxicidade retiniana.<sup>37</sup>

### ***Líquen plano***

Em estudo randomizado com 40 pacientes comparou-se a HCQ com a griseofulvina no tratamento do líquen plano (LP), tendo havido resposta parcial ou completa em 70% dos pacientes tratados com HCQ e em 42% daqueles que usaram griseofulvina.<sup>18</sup>

Os antimaláricos devem ser considerados no tratamento do LP oral e genital quando falham os corticosteroides tópicos e intralesionais. Em uma série de oito pacientes com LP erosivo oral refratário à corticoterapia, todos tiveram alívio da dor e reepitelização em mais de 80% das lesões erodidas após 1-5 meses de tratamento com CQ ou HCQ.<sup>38</sup> Em outra série de 21 pacientes consecutivos de LP erosivo oral com 400mg/d de HCQ, 24% dos casos obtiveram remissão completa e 57% melhora moderada a marcante.<sup>39</sup>

### ***Líquen plano pilar e alopecia frontal fibrosante***

Os AMs têm importante papel em prevenir a progressão do líquen plano pilar (LPP).<sup>18</sup> Em um estudo prospectivo de 40 pacientes com LPP, alopecia frontal fibrosante (AFF) ou ambos, tratados com HCQ por até 12 meses, houve redução significativa da atividade da doença medida por escore específico (LPPAI – índice de atividade do LPP), assim como 69% de melhora dos sinais e sintomas após 6 meses e 83% após 12 meses.<sup>40</sup>

Em outra série de 23 pacientes com LPP tratados com HCQ, 61% tiveram resolução completa e 9% resposta parcial.<sup>41</sup>

Um ensaio randomizado controlado de 2017, comparando HCQ com metotrexato no tratamento do LPP, ambas as drogas se mostraram eficazes, porém o metotrexato foi superior em melhorar o prurido, o eritema, a descamação perifolicular, a expansão da área afetada e a ceratose folicular.<sup>42</sup>

Em revisão recente, foi proposto um algoritmo de tratamento da AFF que recomenda a HCQ como terapia oral de primeira linha nas mulheres pré-menopausa e de segunda linha, após dutasterida ou finasterida, nas mulheres pós-menopausa e naquelas em contracepção segura. Esta recomendação baseou-se em um banco de dados obtidos de estudos prévios que sugeriu uma taxa global de resposta de 72% com a HCQ e 70% com os inibidores da 5-alfa redutase.<sup>43</sup>

### ***Sarcoidose cutânea***

Em estudo aberto com 17 pacientes de sarcoidose cutânea tratados com HCQ, 70% tiveram remissão completa e 17% resposta parcial dentro de 4-6 meses de tratamento. Nas formas cutâneas limitadas, corticoterapia tópica ou intralesional pode ser suficiente, porém nas formas cutâneas disseminadas e graves, assim como na doença sistêmica, está indicada a corticoterapia sistêmica isolada ou combinada com AM ou metotrexato.<sup>18</sup>



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA**

## **CONCLUSÃO**

No contexto da pandemia de COVID-19, esse documento apresentado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), em sua Gestão 2019 -2020, torna-se uma relevante contribuição para as autoridades sanitárias para compreenderem as características relacionadas ao uso dos antimaláricos aminoquinolínicos na prática dermatológica.

Por serem adotados com frequência em tratamentos dermatológicos, as descrições sobre seus mecanismos de ação, interações medicamentosas, posologia e efeitos adversos serão úteis na medida que se discute o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19.

Nessa perspectiva, a SBD se coloca à disposição para contribuir na construção de soluções de base científica sólidas que sejam de amplo interesse social e coletivo dentro do esforço para superação dessa grave epidemiológica.

*Rio de Janeiro (RJ), 23 de abril de 2020.*

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD)**

*Gestão 2019 -2020*



SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA

### **Pesquisa e redação:**

**Everton Carlos Siviero do Vale** - preceptor de Residência Médica e doordenador do Ambulatório Especializado em Colagenoses do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Editor científico associado dos Anais Brasileiros de Dermatologia.

### **Referências bibliográficas**

1. Oliveira ARM, Szczerbowski D. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. *Quim Nova*. 2009; 32(7):1971-4.
2. Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001;19(1):147-60.
3. Haładyj E, Sikora M, Felis-Giemza A, Olesińska M. Antimalarials - are they effective and safe in rheumatic diseases? *Reumatologia*. 2018;56(3):164-73.
4. Rodriguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):243-52.
5. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):160-74.
6. Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(10):829-44.
7. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.
8. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3284-90.
9. Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):693-9.
10. Hu C, Lu L, Wan JP, Wen C. The Pharmacological Mechanisms and Therapeutic Activities of Hydroxychloroquine in Rheumatic and Related Diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(20):2241-9.
11. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1377-82.



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA**

12. Fernandez AP. Updated recommendations on the use of hydroxychloroquine in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):1176-82.
13. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60.
14. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94.
15. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, et al. Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review. *Z Rheumatol.* 2020 Mar 31. (Ahead of print)
16. Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):634-9.
17. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Francès C, Aymard G et al. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1547-8.
18. Chew CY, Mar A, Nikpour M, Saracino AM. Hydroxychloroquine in dermatology: New perspectives on an old drug. *Australas J Dermatol.* 2019 Oct 15. (Ahead of print)
19. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8.
20. Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):835-48.
21. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):415-22.
22. Matsuda T, Ly NTM, Kambe N, Nguyen CTH, Ueda-Hayakawa I, Son Y, et al. Early cutaneous eruptions after oral hydroxychloroquine in a lupus erythematosus patient: A case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2018;45(3):344-8.
23. Herman SM, Shin MH, Holbrook A, Rosenthal D. The role of antimalarials in the exacerbation of psoriasis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(4):249-57.



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA**

24. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD002954.
25. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):188-96.
26. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):244-8.
27. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(1):95-127.
28. Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):693-9.e3.
29. Shipman WD, Vernice NA, Demetres M, Jorizzo JL. An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):709-22.
30. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):855-9.
31. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(4):291-313.
32. Pinard J, Femia AN, Roman M, Alsarheed A, Joyce C, Lin J, et al. Systemic Treatment for Clinically Amyopathic Dermatomyositis at 4 Tertiary Care Centers. *JAMA Dermatol.* 2019;155(4):494-6.
33. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2002;138(9):1231-3.
34. Gonzalez CD, Hansen C, Clarke JT. Adverse cutaneous drug reactions with antimalarials in cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):859-60.
35. Kumar AB, Blixt EK, Drage LA, El-Azhary RA, Wetter DA. Treatment of morphea with hydroxychloroquine: A retrospective review of 84 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1658-63.



**SOCIEDADE BRASILEIRA  
DE DERMATOLOGIA**

36. Cabezas Arteaga JE, Vieira FMJ, Silva Dos Reis VM. Experience in management of porphyria cutanea tarda in a tertiary referral Brazilian hospital from 2002 to 2017. *Int J Dermatol.* 2019;58(8):925-32.
37. Pareek A, Khopkar U, Sacchidanand S, Chandurkar N, Naik GS. Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: a randomized, double-blind, multicentric study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(1):18-22.
38. Rivas-Tolosa N, Requena C, Llombart B, Alcalá R, Serra-Guillén C, Calomarde L, Nagore E, Guillén C, Sanmartín O. Antimalarial Drugs for the Treatment of Oral Erosive Lichen Planus. *Dermatology.* 2016;232(1):86-90.
39. Yeshurun A, Bergman R, Bathish N, Khamaysi Z. Hydroxychloroquine sulfate therapy of erosive oral lichen planus. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):e109-e112.
40. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3):387-92.
41. Nic Dhonncha E, Foley CC, Markham T. The role of hydroxychloroquine in the treatment of lichen planopilaris: A retrospective case series and review. *Dermatol Ther.* 2017;30(3):e12463.
42. Naeini FF, Saber M, Asilian A, Hosseini SM. Clinical Efficacy and Safety of Methotrexate versus Hydroxychloroquine in Preventing Lichen Planopilaris Progress: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2017;8:37.
43. Dina Y, Aguh C. An Algorithmic Approach to the Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia-A Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.* 2018. pii:S0190-9622(18)32813-5.