



Hidroxiclороquina: novos achados sugerem o uso profilático para impedir a progressão da DMRI

O uso de hidroxiclороquina em pacientes com degeneração macular relacionada à idade promove menor crescimento e menor formação de drusas, quando comparado ao controle.

Nutracêuticos reduzem o risco de desenvolvimento da DMRI e ainda melhoram a acuidade visual e reduzem o acúmulo de drusas entre a retina e o epitélio tegumentar.



O problema

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é considerada a terceira principal causa de cegueira em todo o mundo e possui a prevalência global de quase 20 milhões de pessoas. Populações de ascendência europeia mostraram aumentos particulares na incidência de DMRI, especialmente após os 75 anos de idade¹.

A DMRI é caracterizada pela degeneração gradual da área macular da retina que resulta em comprometimento da visão central, incluindo metamorfopsia, diminuição da acuidade visual e perda da visão. Os pacientes sentem reduções variáveis em sua qualidade de vida, dependendo da gravidade de sua doença¹.

A doença é categorizada em três estágios clínicos: DMRI precoce, intermediária e avançada. O aparecimento de drusas é o primeiro sinal clínico de DMRI precoce. Drusas médias e grandes são definidas como maiores que 63 e 125µm de diâmetro, respectivamente. Os estágios intermediário e avançado da DMRI são responsáveis pela perda da visão central. Atrofia geográfica e DMRI neovascular são os dois tipos de DMRI avançada¹.

O tratamento da DMRI úmida exsudativa foi revolucionado pela combinação de terapia antifator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e tomografia de coerência óptica. Os medicamentos anti-VEGF melhoraram o prognóstico para pacientes com DMRI úmida; no entanto, mesmo com tratamento, alguns indivíduos ainda apresentam deficiências visuais debilitantes. Esses tratamentos também estão associados a um fardo financeiro significativo para os indivíduos e para o sistema de saúde devido ao seu alto custo e à necessidade de terapias e consultas regulares de acompanhamento¹.

Embora a DMRI tenha forte base genética, os fatores ambientais, como não fumar e ter uma dieta saudável, podem diminuir o destino genético em até 50%. As diretrizes atuais para o manejo clínico incluem recomendações para um estilo de vida saudável e suplementação antioxidante. No entanto, muitos oftalmologistas não informam seus pacientes sobre esse estilo de vida benéfico para a DMRI².

Tipo de estudo Estudo controlado por placebo, randomizado com um desenho de estudo paralelo, com alocação 1:1.	Questão de pesquisa População: Pacientes com DMRI com drusas persistentes, categorizadas de acordo com as categorias 2 e 3 de SDR, sem atrofia geográfica (AG) ou cirurgia ocular prévia e consentimento para participar: 96 completaram o estudo incluindo a etapa de acompanhamento. Intervenção: Hidroxicloroquina 400mg/dia, durante 12 meses. Comparador: Placebo, durante 12 meses. Resultados: Avaliação da acuidade visual, espessura macular central medida com tomografia de coerência óptica macular (OCT) e o número e tamanho de drusas, realizados durante 24 meses.
	Referência: Medicina (Kaunas). 2023 Mar 11;59(3):551. doi: 10.3390/medicina59030551.

Desfechos

O grupo de estudo mostrou **menor deterioração da acuidade visual** em dois anos de acompanhamento do que o grupo controle;

Dois anos após o início do tratamento, o **número médio de drusas** por olho foi menor para AREDS2 (8,1 vs. 12,3, $p = 0,045$) no grupo de estudo, em comparação com o grupo controle.

Em comparação ao grupo controle, a proporção de olhos com **crescimento aumentado de drusas** foi menor para drusas AREDS2 e AREDS3 no grupo de estudo, e a proporção de drusas totais com crescimento também foi menor para o grupo de estudo: 32/46 olhos (70%) vs. 40/50 olhos (80%).

O **crescimento do volume das drusas**, calculado pela área e altura medidas com OCT macular, também foi mais reduzido no estudo do que no grupo controle ($0,20 \pm 0,15$ vs. $0,23 \pm 0,16\text{mm}^4$, $p = 0,05$).

Nenhum dos participantes apresentou toxicidade de HCO ou efeitos adversos.

*Estudos de doenças oculares relacionadas à idade. *Age-Related Eye Disease Studies* (AREDS/AREDS2)

O principal achado deste estudo foi a menor deterioração da acuidade visual em um ano de acompanhamento entre os participantes tratados com HCO do que aqueles tratados com placebo. Além disso, em comparação com o grupo controle, o número médio de drusas por olho foi menor para AREDS2 no grupo de estudo.

Cápsulas de Hidroxicloroquina

Hidroxicloroquina	400mg
-------------------	-------

Dose diária.

Entre os pacientes com DMRI, a deterioração visual, o crescimento e a quantidade de formação de drusas dois anos após o início do tratamento foi menor entre os tratados com HCO do que com placebo. Neste estudo, houve uma associação negativa entre o tratamento com HCO e o desenvolvimento de DMRI úmida¹.

Suplementos contendo carotenoides, como luteína e zeaxantina, ou acetil L-carnitina, ômega 3 e coenzima Q10 apresentam efeitos protetores relacionados à degeneração macular, reduzindo o seu desenvolvimento.

A associação entre o risco de desenvolvimento da DMRI e a **suplementação com luteína e zeaxantina** tem sido explorada em vários estudos epidemiológicos:

- Estudo demonstrou que os participantes que ingeriram estes carotenoides na dieta reduziram 43% o risco do avanço da DMRI^{3,4}.
- Outro estudo demonstrou que a suplementação com luteína e zeaxantina pode proteger contra a DMRI em mulheres com menos de 75 anos de idade^{3,5}.
- E ainda, quanto maior a ingestão de luteína e zeaxantina na dieta, maior a redução de risco de incidência da DMRI ao longo de 5 a 10 anos³.
- A área central da mácula é enriquecida com pigmento macular, que contém carotenoides como a luteína e a zeaxantina. A ingestão dietética destes carotenoides permite reforçar as defesas naturais do olho, sendo associada ao menor risco de prevalência e incidência da DMRI^{3,4,5}.

Cápsulas com carotenoides

Luteína	10mg
Zeaxantina	2mg

Dose diária.

Estudo, incluindo 106 pacientes apresentando degeneração macular relacionada à idade, avaliou a eficácia da suplementação com **acetil L-carnitina + ômega-3 + coenzima-Q10** na função visual avaliando acuidade visual (escala Snellen), defeito do campo visual, sensibilidade foveal e alteração de fundo de olho⁶.

1. A quantidade de drusas acumuladas na região entre a retina e o epitélio tegumentar foi significativamente reduzida nos pacientes suplementados com a formulação contendo acetil L-carnitina + ômega-3 + coenzima Q10;
2. A suplementação com a acetil L-carnitina + ômega-3 + coenzima Q10 proporcionou aos pacientes melhora da acuidade visual, mensurada pela escala Snellen⁶.

Associação Nutracêutica

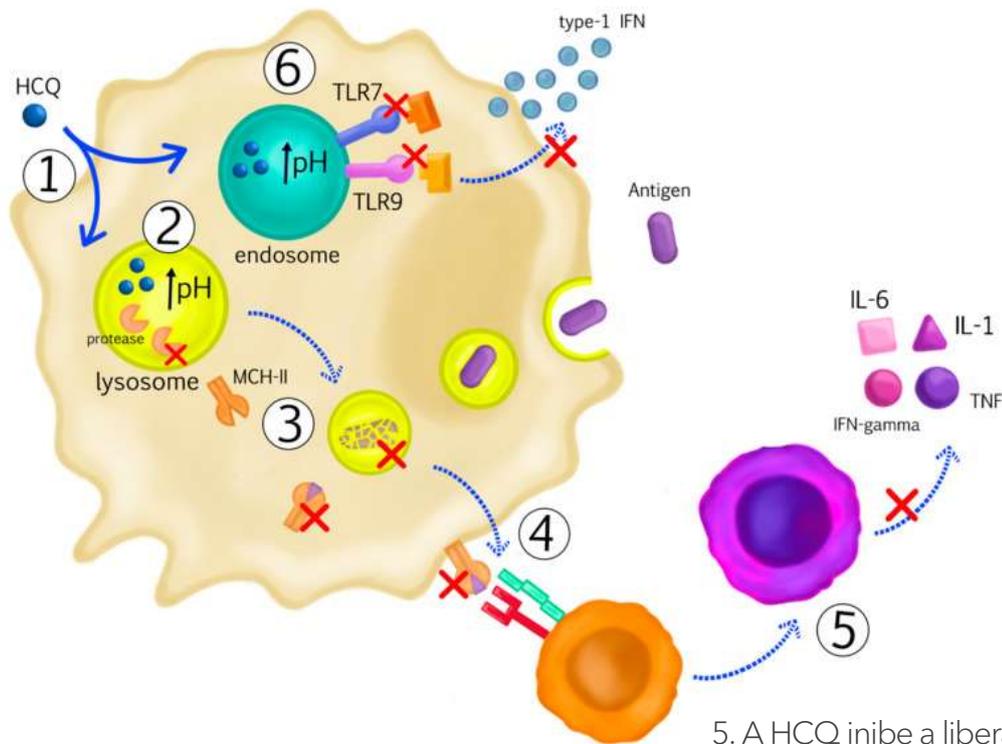
Acetil-L-Carnitina	100mg
Coenzima Q10	10mg

Administrar duas doses ao dia.

+

Ômega 3	300mg/5ml
Xarope base qsp	300ml

Administrar 5ml ao dia.



Mecanismos sugeridos dos efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores da HCQ¹

1. A HCQ tem natureza hidrofílica, pode atravessar facilmente as membranas celulares e se acumula em vesículas intracelulares, incluindo lisossomos, endossomos e autofagossomos.
2. O aumento do pH nas vesículas ácidas impede o funcionamento adequado das enzimas vesiculares.
3. A HCQ impede a apresentação de peptídeos para o complexo principal de histocompatibilidade (MHC)-II, interferindo na conversão de antígenos em peptídeos nas células apresentadoras de antígenos. Assim, o material extracelular pode se acumular menos sob a retina.
4. A HCQ evita que os peptídeos interajam com o MHC-II no compartimento de carga dos endossomos ácidos no MHC-II. Assim, a HCQ reduz a transcrição dos interferons tipo 1 ao interferir na sinalização de TLR7 e TLR9; isso tem efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios.

5. A HCQ inibe a liberação de citocinas ao interferir na apresentação de autoantígenos relacionados ao MHC-II para células T 4+ de cluster de diferenciação (CD), através de células apresentadoras de antígenos. Isso impede que as células T CD4+ ativem as células B. A HCQ faz com que as células T autorreativas sofram apoptose e impeça as células B de processar antígenos. O resultado é função prejudicada e produção de citocinas, incluindo interleucina [IL]-1, IL-6, interferon-gama, fator de necrose tumoral e fator de ativação de células B. 6. A ligação de complexos imunes a TLR7 e TLR9 resulta na estimulação a jusante da transcrição do interferon tipo 1. Os interferons tipo 1 desencadeiam a geração de citocinas adicionais ativando células T, células B, células natural killer, células dendríticas mieloides e monócitos. A ligação de TLR7 e TLR9 aos imunocomplexos é inibida diretamente pelo acúmulo de HCQ em endossomos que contêm TLR7 e TLR9. A HCQ pode potencialmente impedir o processamento de TLRs, aumentando o pH do endossoma.

Assim, a HCQ reduz a transcrição dos interferons tipo 1 ao interferir na sinalização de TLR7 e TLR9; isso tem efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios.

Literatura consultada

1. Yahalomi T, Pikkal Y, Arnon R, Porat D, Pikkal J. The HIT Study-The Hydroxychloroquine Effect in the Treatment of Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 11;59(3):551. doi: 10.3390/medicina59030551.
2. de Koning-Backus APM, Kiefte-de Jong JC, van Rooij JGJ, Amd-Life Team, Uitterlinden AG, Voortman TG, Meester-Smoor MA, Klaver CCW. Lifestyle Intervention Randomized Controlled Trial for Age-Related Macular Degeneration (AMD-Life): Study Design. *Nutrients*. 2023 Jan 24;15(3):602. doi: 10.3390/nu15030602.
3. Tan JSL, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:334–341.
4. Seddom JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994;272:1413–20.
5. Moeller SM, Parekh N, Tinker L, et al. CAREDS Research Study Group. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1151–1162.
6. Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schveoller M, Papale A, Balacco Gabrieli C. Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10. *Ophthalmologica*. 2005 May-Jun;219(3):154-66.



Recomenda-se cautela na prescrição, considerando-se cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos individuais de cada paciente. Além disso, é fundamental acompanhar de perto os pacientes em terapia com Hidroxicloroquina, realizando exames oculares regulares para detectar precocemente sinais de toxicidade retiniana.

A toxicidade ocular é um dos efeitos colaterais mais preocupantes associados ao uso prolongado e em doses elevadas de hidroxicloroquina.

A incidência desse efeito colateral aumenta com o uso prolongado da medicação, geralmente após 5 a 7 anos de tratamento contínuo, embora casos de toxicidade retiniana também possam ocorrer com menos tempo de uso.

As recomendações atuais não devem exceder uma dosagem cumulativa de 1000g. Várias calculadoras on-line disponíveis para médicos e pacientes fornecem a duração segura para o uso do medicamento, após a entrada do peso corporal e do uso diário de HCO. Assim, uma pessoa de 80kg pode tomar com segurança o medicamento na dosagem que usamos (400mg por dia) por quase oito anos. No entanto, os indivíduos que usam a droga devem ser acompanhados para retinopatia tóxica. Recomendamos fortemente uma rotina de acompanhamento para pacientes em uso de HCO, além de um exame minucioso e anamnese da história médica antes de iniciar o tratamento.