

Relação entre ototoxicidade e uso de Hidroxicloroquina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Relationship between ototoxicity and use of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus

Relación entre ototoxicidad y uso de hidroxicloroquina en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Fernanda Soares Aurélio Pattat¹, Laura Faustino Gonçalves²,
Patrícia Haas³, Karina Mary Paiva⁴

1. Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Maria-UFSM; Departamento de Fonoaudiologia. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8175-9398>
2. Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC; Departamento de Fonoaudiologia. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0043-4349>
3. Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC; Departamento de Fonoaudiologia. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9797-7755>
4. Curso de Fonoaudiologia pela Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC; Departamento de Fonoaudiologia. Florianópolis-SC, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7086-534X>

Resumo

Introdução. Há décadas a hidroxicloroquina (HCQ) vem sendo utilizada no tratamento de pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e um número crescente de estudos tem destacado o potencial efeito protetor desta medicação por meio de múltiplos mecanismos de ação, oferecendo aos indivíduos com LES maior sobrevida. **Objetivo.** Apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA) sobre os possíveis efeitos ototóxicos da hidroxicloroquina em pacientes com LES. **Método.** Para a seleção dos estudos foi utilizada a combinação baseada no *Medical Subject Heading Terms* (MeSH). Foram utilizadas as bases de dados *Medline* (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE e BIREME. As buscas por artigos científicos foram conduzidas sem restrição de idioma, período e localização. **Resultados.** Foram encontrados 315 artigos com potencial de inclusão, sendo que apenas um artigo respondeu aos critérios de inclusão e à pergunta norteadora que consistiu em verificar se o uso da hidroxicloroquina causa efeitos no sistema auditivo de pacientes com Lúpus. Esse estudo obteve pontuação onze (alta qualidade) no protocolo modificado de Pithon (2015), para avaliação da qualidade dos mesmos. **Conclusão.** Ainda há divergências sobre a relação causal entre perda auditiva e o uso da HCQ no tratamento do LES. Alterações auditivas são frequentemente encontradas nestes pacientes, porém ainda há dúvidas quanto à verdadeira etiologia destas alterações.

Unitermos. Hidroxicloroquina; Perda Auditiva; Lúpus Eritematoso Sistêmico; Audição

Abstract

Introduction. For decades, hydroxychloroquine (HCQ) has been used to treat patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and an increasing number of studies have highlighted the potential protective effect of this medication through multiple mechanisms of action, offering individuals with SLE greater survival. **Objective:** To present scientific evidence based on a systematic literature review (PRISMA) on the possible ototoxic effects of hydroxychloroquine in patients with SLE. **Method.** For the selection of studies, the combination based on the *Medical Subject Heading Terms* (MeSH) was used. The *Medline* (Pubmed), LILACS, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SciELO and BIREME databases were used. Searches for scientific articles were conducted without restriction of language, period and location. **Results.** 315 articles with potential for inclusion were found, with only one article meeting the inclusion criteria and the guiding question that consisted of verifying whether the use of

hydroxychloroquine causes effects on the auditory system of patients with Lupus. This study scored eleven (high quality) on the modified Pithon protocol for assessing their quality. **Conclusion.** There are still disagreements about the causal relationship between hearing loss and the use of HCQ in the treatment of SLE. Hearing disorders are frequently found in these patients, but there are still doubts as to the true etiology of these disorders.

Keywords. Hydroxychloroquine; Hearing Loss; Systemic lupus erythematosus; Hearing

Resumen

Introducción. Durante décadas, la hidroxiclороquina (HCQ) se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y un número creciente de estudios han destacado el potencial efecto protector de este medicamento a través de múltiples mecanismos de acción, ofreciendo a las personas con LES una mayor supervivencia. **Objetivo.** Presentar evidencia científica basada en una revisión sistemática de la literatura (PRISMA) sobre los posibles efectos ototóxicos de la hidroxiclороquina en pacientes con LES. **Método.** Para la selección de los estudios se utilizó una combinación basada en los Medical Subject Heading Terms (MeSH). Se utilizaron las bases de datos Medline (Pubmed), LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE y BIREME. Las búsquedas de artículos científicos se realizaron sin restricción de idioma, período y ubicación. **Resultados.** Se encontraron 315 artículos con potencial de inclusión, y solo un artículo respondió a los criterios de inclusión y a la pregunta orientadora que consistió en verificar si el uso de hidroxiclороquina provoca efectos en el sistema auditivo de pacientes con Lupus. Este estudio obtuvo una puntuación de once (calidad alta) en el protocolo modificado de Pithon (2015), para evaluar su calidad. **Conclusión.** Aún existen desacuerdos sobre la relación causal entre la hipoacusia y el uso de HCQ en el tratamiento del LES. Las alteraciones auditivas son frecuentes en estos pacientes, pero aún existen dudas sobre la verdadera etiología de estas alteraciones.

Palabras clave. hidroxiclороquina; Pérdida de la audición; Lupus eritematoso sistémico; Audiencia

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Maria-UFSM, Departamento de Fonoaudiologia. Florianópolis-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 12/02/2022

Aceito em: 09/06/2022

Endereço de correspondência: Patrícia Haas. R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira s/n. Trindade, Florianópolis-SC, Brasil. CEP 88040-900. Tel.: (48)99614949. E-mail: patricia.haas@ufsc.br

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) caracteriza-se por ser uma doença autoimune que atinge em sua maioria mulheres em idade reprodutiva¹. A etiologia da doença pode incluir fatores hormonais, genéticos e também ambientais²⁻⁵. Achados cutâneos, dor nas articulações e fadiga são os sintomas iniciais mais comuns e, em situações mais avançadas, podem comprometer os sistemas renal, pulmonar, cardiovascular e nervoso central^{6,7}.

O Sulfato de Hidroxiclороquina (HCQ) é o análogo Hidroxilado da Cloroquina. O medicamento foi utilizado

inicialmente como agente antimalárico, considerando que tem a capacidade de inibir a heme polimerase plasmática. No entanto, várias observações clínicas e experimentais também descreveram a eficácia do HCQ em uma ampla variedade de distúrbios como a Diabetes Mellitus, dislipidemias, coagulopatias, doenças infecciosas bem como algumas doenças autoimunes, incluindo a síndrome de Sjogren, artrite reumatoide e LES⁸. Há décadas esta droga vem sendo utilizada no tratamento de pacientes com LES e um número crescente de estudos tem destacado o potencial efeito protetor da HCQ por meio de múltiplos mecanismos de ação, oferecendo aos indivíduos com LES maior sobrevida⁹.

A ototoxicidade relacionada a medicamentos é definida por um distúrbio transitório ou permanente da função auditiva e/ou vestibular induzida por substâncias terapêuticas¹⁰. A ototoxicidade da HCQ pode estar associada a graus variáveis de destruição das células ciliadas sensoriais cocleares, diminuição da população neuronal, alteração das estruturas de suporte e atrofia e vacuolização da estria vascular como consequência possível da isquemia^{11,12}, sendo o zumbido, a perda auditiva sensorineural e a vertigem os principais sintomas relacionados ao medicamento¹³. Perda auditiva após terapia prolongada com HCQ¹⁴⁻¹⁷, bem como efeitos ototóxicos em indivíduos submetidos a HCQ por curto espaço de tempo^{18,19} já foram relatados na literatura, porém não há consenso quanto a reversibilidade desta alteração, que se mostrou reversível em alguns estudos^{18,19} e irreversível em outros^{14,15,17}.

A ototoxicidade do HCQ é uma complicação grave que prejudica as atividades funcionais e a qualidade de vida dos pacientes e pode aparecer após períodos de uso relativamente curtos e em doses baixas^{17,19,20}, sendo constata em alguns estudos realizados com indivíduos tratados para LES^{17,20-24}. Porém, ainda são precárias as publicações sobre os efeitos ototóxicos da HCQ em pacientes com a referida doença. Sendo assim, faz-se necessária a investigação e a elucidação sobre a relação causal entre alterações auditivas e tratamento a base de HCQ em indivíduos com LES.

A partir do exposto, a presente pesquisa tem como objetivo apresentar evidências científicas com base em revisão sistemática da literatura (PRISMA) sobre os possíveis efeitos ototóxicos da HCQ em pacientes com LES, visando responder a seguinte pergunta norteadora da pesquisa: A HCQ causa efeitos no sistema auditivo de pacientes com LES?

MÉTODO

A presente revisão sistemática foi conduzida conforme as recomendações *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)*²⁵.

As buscas por artigos científicos foram conduzidas por dois pesquisadores independentes nas bases de dados eletrônicas *MEDLINE (Pubmed)*, *LILACS*, *SciELO*, *SCOPUS*, *WEB OF SCIENCE* e *BIREME*, sem restrição de idioma,

período e localização. Para complementar, foi realizada uma busca por literatura cinza no Google Scholar.

A pesquisa foi estruturada e organizada na forma PICOS, que representa um acrônimo para **P**opulação alvo, **I**ntervenção, **C**omparação, "**O**utcomes" (desfechos) e "**S**tudy type" (tipo de estudo). População de interesse ou problema de saúde (P) corresponde a pacientes; intervenção (I) diz respeito à fonoaudiológico; comparação (C) corresponde ao ototoxicidade; *outcome* (O) refere-se aos Lúpus; e os tipos de estudos admitidos (S) foram: estudo descritivo, estudo transversal, estudo observacional, relatos de caso, estudos de caso-controle, ensaios clínicos controlados e estudos de coorte.

Tabela 1. Descrição dos componentes do PICOS.

Acrônimo	Definição
P	Pacientes
I	Fonoaudiológico
C	Ototoxicidade
O	Lúpus
S	Estudo descritivo Estudo transversal Estudo observacional Relatos de caso Estudos de caso-controle Ensaio clínicos controlados Estudos de coorte

Estratégia de Pesquisa

Os descritores foram selecionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), considerando a grande utilização destes pela comunidade científica para a indexação de artigos na base de dados PubMed. Diante da busca dos descritores, foi realizada a adequação para as outras bases utilizadas. A combinação de descritores utilizada nas buscas foi: (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]). A busca ocorreu de forma concentrada em maio de 2020.

Crítérios de Elegibilidade

Os desenhos dos estudos admitidos foram dos tipos descritivo, transversal, observacional, de caso-controle, de

coorte, ensaios clínicos controlados e relatos de caso. Foram incluídos estudos sem restrição de idioma, período e localização. A Tabela 2 representa os critérios de inclusão e exclusão desenvolvidos nesta pesquisa.

Para serem admitidos no presente estudo, as publicações ainda deveriam obter pontuação maior que 6 no protocolo modificado de Pithon *et al.*²⁶, utilizado para avaliar a qualidade dos estudos.

Tabela 2. Síntese dos critérios de inclusão/exclusão.

Critérios de Inclusão	
Delimitação	Estudo descritivo Estudo transversal Estudo observacional Relatos de caso Estudos de caso-controle Ensaio clínico controlado Estudos de coorte
Localização	Sem Restrição
Idioma	Sem restrição
Critérios de Exclusão	
Delimitação	Cartas ao editor Diretrizes Revisões de literatura Revisões sistemáticas Revisão Narrativa Meta-análises
Estudos	Estudos pouco claros Mal descritos ou inadequados
Forma de publicação	Apenas resumo

Risco de viés

A qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos foi avaliada pelos revisores de forma independente,

de acordo com a recomendação PRISMA²⁴. A avaliação priorizou a descrição clara das informações. Neste ponto, a revisão foi realizada às cegas, mascarando os nomes dos autores e revistas, evitando qualquer viés potencial e conflito de interesses.

Crêterios de Exclusão

Foram excluídos estudos publicados nos formatos de Cartas ao editor, diretrizes, revisões de literatura, revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta análises e resumos. Estudos que não tenham descrito ou que foram pouco claros ou, ainda, indisponíveis na íntegra, também foram excluídos (Tabela 2).

Forma de sele o dos estudos

Inicialmente os revisores de elegibilidade foram calibrados para a realiza o da revisão sistemática. Após a calibra o e esclarecimentos de d vidas, os títulos e resumos foram examinados pelos dois revisores de elegibilidade (PH e LFG), de forma independente. Aqueles que apresentaram um título dentro do âmbito, mas os resumos não estavam disponíveis, também foram obtidos e analisados na íntegra.

Posteriormente, os estudos elegíveis tiveram o texto completo obtido e avaliado. Em casos específicos, quando o estudo com potencial de elegibilidade apresentasse dados incompletos, os autores poderiam ser contatados por e-mail para mais informa es, no entanto não foi necessário. Na

inexistência de acordo entre os revisores, um terceiro foi envolvido para a decisão final.

Dados Coletados

Após a triagem, os textos dos artigos selecionados foram revisados e extraído de forma padronizada por dois autores (PH e LFG) sob a supervisão do terceiro autor (FSAP e KMP), identificando-se ano de publicação, local da pesquisa, idioma de publicação, tipo de estudo, amostra, método, resultado e conclusão de cada estudo.

Resultado clínico

O resultado clínico de interesse foi verificar se a hidroxicloroquina interfere no sistema auditivo de pacientes com LES, causando ototoxicidade. Aquelas publicações que não abordaram essa temática não fizeram parte da amostra da revisão de literatura.

Análise dos Dados

A extração dos dados para o processo de elegibilidade dos estudos foi realizada utilizando-se uma ficha própria para revisão sistemática elaborada por dois pesquisadores em Programa Excel[®], na qual os dados extraídos foram adicionados primeiramente por um dos pesquisadores e, então, conferidos por outro pesquisador. Inicialmente foram selecionados de acordo com o título; em seguida, os resumos foram analisados e apenas os que fossem potencialmente elegíveis permaneceram. Com base nos resumos, os artigos

foram selecionados para leitura integral e admitidos os que atendiam a todos os critérios pré-determinados. Em caso de desacordo entre avaliadores, um terceiro avaliador tomou a decisão sobre a elegibilidade do estudo em questão.

RESULTADOS

A partir dos descritores eleitos, os bancos de dados foram consultados e foram obtidos os resultados disponibilizados na Tabela 3.

A partir dos descritores foram obtidas 315 publicações, após a exclusão por duplicações restaram 312 trabalhos, dos quais 30 foram excluídos a partir da leitura de títulos e 255 após a leitura dos resumos. Após as avaliações iniciais, foram revisados 25 trabalhos e, a partir deles, 5 artigos completos foram analisados, dos quais um foi incluído²⁷ por responder a pergunta norteadora desta pesquisa. O estudo analisado é do tipo descritivo (Figura 1).

Análise do estudo

O estudo selecionado foi desenvolvido por pesquisadores da Medical University of Lodz (Polônia) com objetivo de avaliar os distúrbios do sistema auditivo em pacientes com LES, do qual participaram 65 sujeitos, sendo 35 (33 mulheres e dois homens) diagnosticados com LES e 30 indivíduos sem LES e otologicamente saudáveis, pareados por idade e sexo. Os autores concluíram que sintomas otológicos são prevalentes entre os pacientes com LES e o

envolvimento do sistema auditivo deve ser considerado um dos elementos do quadro clínico desta patologia²⁷.

Tabela 3. Classificação das referências obtidas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Lilacs, Web Of Science e Scopus.

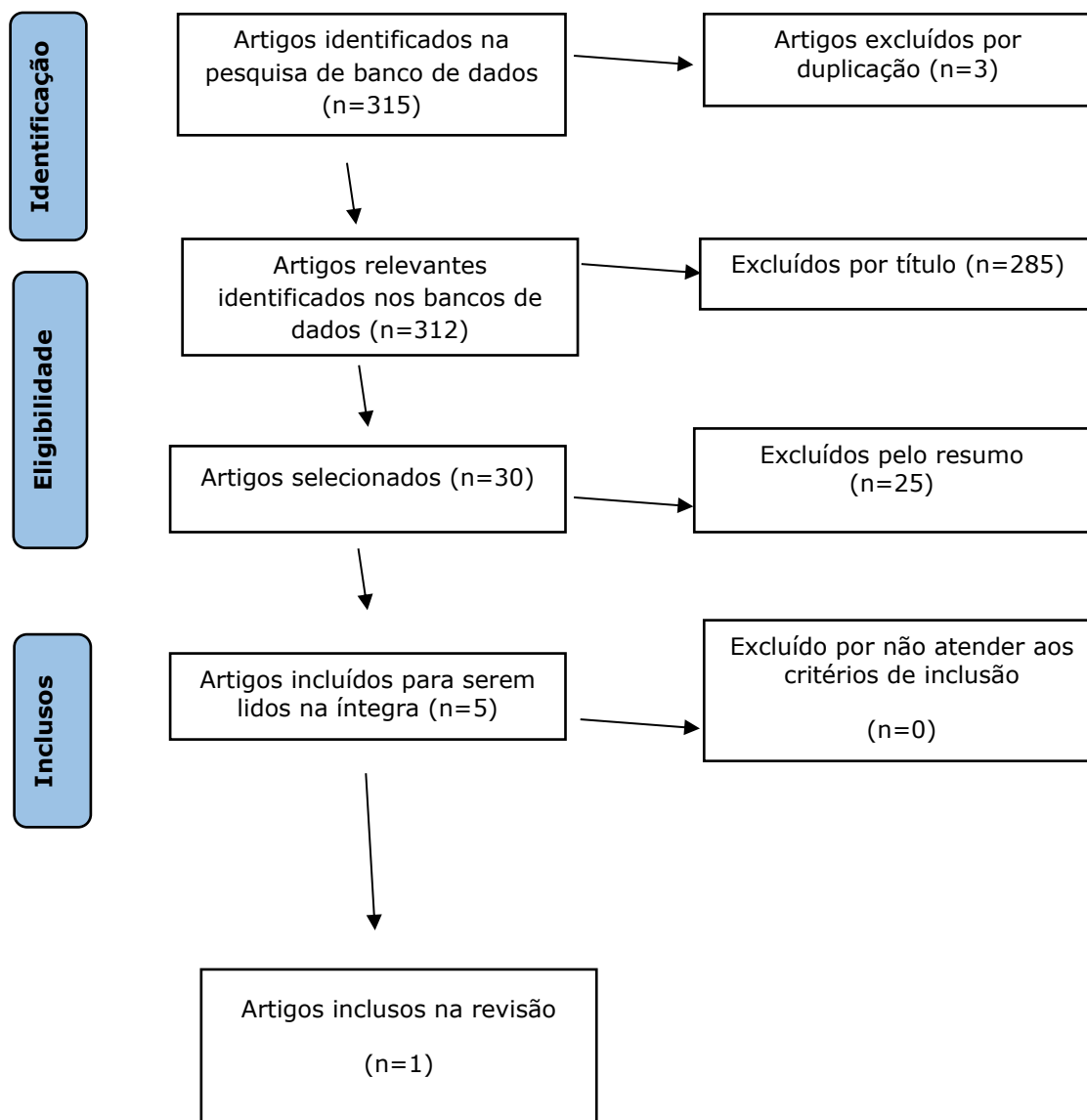
Descritores	Nº	Referências excluídas	Motivo	Selecionado	Banco de dados
(hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).	150	149	Excluídos por título (10); excluídos por abstracts (110); outro tipo de estudo (25); outro tipo de abordagem do estudo (4)	1	Pubmed
(hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).	10	10	Duplicados (2); excluídos por abstract (8)	0	Lilacs
(hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).	3	3	Abstract (3)	0	Scielo
(hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).	10	10	Abstract (5);	0	WEB OF SCIENCE

and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).			Excluídos por título (5);		
(hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).	90	90	; Excluídos por título (15); excluídos por abstract (75)	0	Bireme
(hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) e (hearing loss) and (ototoxic) or (hydroxychloroquine) and (systemic lupus erythematosus) and (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR singleblind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).	52	52	Duplicados (1); excluídos por abstract (54)	0	SCOPUS
Total	315	314		1	

No referido estudo²⁷, todos os indivíduos foram submetidos a anamnese, exame otorrinolaringológico e a uma bateria de avaliação audiológica, incluindo audiometria tonal liminar (ATL), logaudiometria, medidas de imitância acústica (MIA) e Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Para análise dos dados, os sujeitos com

LES foram divididos em grupos de acordo com o tempo de diagnóstico e a gravidade da doença. Trinta indivíduos (85,7%) foram tratados com corticosteroides e 23 (65,7%) com difosfato de cloroquina.

Figura 1. Fluxograma de busca e análise dos artigos



Principais achados

Os resultados evidenciaram que os principais sintomas auditivos referidos foram a vertigem (71,4%) e o zumbido (40%), sendo a perda auditiva relatada por 17,1% dos sujeitos com LES. Os pacientes com LES apresentaram limiares auditivos médios significativamente mais baixos do que os do grupo controle em várias frequências. Além disso, médias mais longas de latência do PEATE foram observadas no grupo de pacientes com LES em comparação ao controle. Dez pacientes (28,6%) desenvolveram perda auditiva sensorineural simétrica, sendo que em nove a alteração acometeu as altas frequências (a partir de 2000Hz) e em um paciente a alteração envolveu também as frequências médias. Dos pacientes que desenvolveram perda auditiva, 80% realizavam tratamento com difosfato de cloroquina. Foi encontrada correlação positiva significativa entre os limiares auditivos por condução aérea e a duração do LES, porém não foi observada relação entre nível auditivo e gravidade da doença²⁷.

Na Tabela 4 encontra-se a descrição do estudo incluído na presente pesquisa.

DISCUSSÃO

A presente pesquisa objetivou verificar a possível relação causal entre alterações auditivas e tratamento do LES com HCQ, ou seja, averiguar se a HCQ causa ototoxicidade em pacientes diagnosticado com LES.

Tabela 4. Descrição do estudo incluído na revisão sistemática da literatura.

Autor/ Ano	Método	Exames	Resultados	Conclusão
Maciaszczyk 2011 ²⁷	<p>Grupo LES: 35 sujeitos, com idade média de 47,8 anos e tempo médio de diagnóstico da doença em questão de 8,5 anos (diagnóstico variou de 6 meses a 33 anos).</p> <p>- Grupo controle: 30 indivíduos sem LES e otologicamente saudáveis, pareados por idade e sexo com os sujeitos com LES.</p> <p>- Sujeitos do grupo LES foram divididos em grupos de acordo com o tempo de diagnóstico e a gravidade da doença, que foi avaliada pelo comprometimento renal (R) e do Sistema Nervoso Central (SNC) ou presença de anticorpos La, Sm, dsDNA or RNP (AB).</p>	<p>-Exame ORL; - ATL - Logoaudiometria; - MIA; - PEATE</p>	<p>Queixas vestibulococleares: vertigem=71,4%; Zumbido=40%; perda auditiva=17,1%;</p> <p>- Limiares auditivos médios significativamente mais baixos nos sujeitos com LES do que os do grupo controle em várias frequências (exceto para 500, 2000 e 4000 Hz);</p> <p>- 28,6% dos pacientes com LES desenvolveram perda auditiva neurossensorial simétrica em altas frequências, sendo que 80% destes realizaram tratamento com difosfato de cloroquina;</p> <p>No PEATE as latências médias foram aumentadas nos pacientes com LES em comparação com o grupo controle. Diferenças significantes nas latências absolutas das ondas III e V e intervalo interpico I-V, foram observados;</p> <p>- Foi encontrada correlação positiva significativa entre os limiares auditivos por condução aérea e a duração do LES, no entanto, não foi observada relação entre nível auditivo e gravidade da doença.</p>	<p>Os sintomas otológicos são prevalentes entre os pacientes com LES e o envolvimento do sistema auditivo deve ser considerado um dos elementos do quadro clínico desta patologia. No entanto, a avaliação de seu caráter, original ou secundário, requer mais pesquisas</p>

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico; ORL – otorrinolaringológico; ATL - Audiometria Tonal Liminar; MIA – Medidas de Imitância Acústica; PEATE - Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico.

Os sujeitos com LES participantes do estudo selecionado são em sua maioria mulheres corroborando com a literatura que refere que esta doença acomete mais comumente mulheres, principalmente as jovens, em idade reprodutiva^{1,28}, achado evidenciado também em outros

estudos realizados com indivíduos diagnosticados com LES^{21,29,30}.

O uso da cloroquina (difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina) no tratamento do LES está indicado tanto para as formas mais leves quanto nas mais graves e deve ser mantido mesmo que a doença esteja em remissão, pois auxilia na manutenção do controle do LES³¹. Esta medicação foi a utilizada por 65,7% dos sujeitos com LES do estudo analisado, fazendo parte do tratamento de 80% dos pacientes com perda auditiva. Esta droga também foi utilizada em larga escala no tratamento de pacientes com LES em outros estudos compilados na literatura³²⁻³⁴.

Os indivíduos diagnosticados com LES apresentaram sintomas vestibulococleares, sendo a tontura e o zumbido os referidos com maior frequência, bem como evidenciado em estudo desenvolvido na França, a partir do banco de dados de farmacovigilância, que identificou 23 casos de perda auditiva em pacientes tratados com HCQ, sendo que destes oito tinham LES³⁵. Estas queixas também foram referidas em outras publicações^{17,21,30,36,37}.

Dentre os sujeitos com LES, 28,6% (n=10) apresentou perda auditiva, todas do tipo sensorineural, bem como evidenciado na literatura compilada^{21-24,36}. Nos indivíduos do estudo em questão, a alteração acometeu mais as altas frequências, bem como esperado para casos de ototoxicidade e averiguado em outras publicações^{22,24,38,39}, porém divergiu do verificado em estudo realizado com uma menina de 11 anos de idade que apresentou perda auditiva

sensorineural bilateral predominantemente nas baixas frequências²⁰. Quanto a lateralidade, observou-se perda auditiva bilateral simétrica, corroborando achados de outra pesquisa que referiu alteração bilateral e lentamente progressiva⁴⁰, porém foi de encontro ao obtido em outros estudos que constataram perdas auditivas unilaterais ou assimétricas^{21,36,41}, podendo ser súbita⁴⁰ ou ainda, caracterizada como flutuante²¹.

Na publicação analisada observou-se aumento no tempo da condução neural nos pacientes com LES, evidenciado pelo aumento das latências absolutas das ondas III e V e intervalo interpico I-V em comparação aos controles, o que pode sugerir envolvimento retrococlear subclínico ou central da via auditiva, divergindo de outro estudo que não encontrou diferença significativa nos resultados do PEATE, bem como nos achados dos Potenciais Evocados Auditivos de Média Latência (PEAML) e de Longa Latência (P300) entre os indivíduos com LES e os do grupo controle²⁹.

Outro achado da pesquisa selecionada para este estudo é a evidência de correlação positiva significativa entre os limiares auditivos por condução aérea e a duração do LES, o que pode ser justificado pelo tempo mais prolongado do uso da medicação nos pacientes diagnosticados há mais tempo, fato que fortalece a vertente sobre a ototoxicidade da medicação utilizada no tratamento.

A perda auditiva diagnosticada em pacientes tratados com HCQ pode ser multifatorial, por implicação da doença

vigente para a qual a droga é usada, bem como por fatores iatrogênicos. O diagnóstico etiológico é complexo, principalmente porque a interrupção do medicamento nem sempre leva ao desaparecimento dos sintomas³⁵. Alguns estudos realizados com indivíduos com LES tratados com HCQ constataram melhora no quadro audiológico após interrupção do tratamento com a referida droga, o que é um forte argumento a favor da ototoxicidade da HCQ^{17,19,35}. Em contrapartida, publicação recente defende que as alterações auditivas encontradas em pacientes com LES são consequência da própria patologia, visto que a maioria das alterações foi encontrada em pacientes que não estavam sendo tratados com antimaláricos³⁰.

Em virtude da carência de estudos sobre os efeitos ototóxicos da HCQ em indivíduos com LES que consigam inferir que as queixas, bem como as alterações auditivas são efeito da medicação e não da doença para qual o medicamento é usado, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos longitudinais que busquem realizar um acompanhamento audiológico dos pacientes com LES desde o diagnóstico, durante o tratamento medicamentoso, bem como após a interrupção do mesmo.

CONCLUSÃO

Constatou-se que ainda há divergências sobre a relação causal entre perda auditiva e o uso da HCQ no tratamento do LES. Alterações auditivas são frequentemente encontradas nestes pacientes, porém ainda há dúvidas

quanto à verdadeira etiologia destas alterações, as quais podem ser decorrentes do próprio LES ou consequências do tratamento realizado. Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos que visem elucidar a causa das alterações auditivas encontradas nos pacientes tratados para LES.

REFERÊNCIAS

1. Iozza I, Cianci S, Di Natale A, Garofalo G, Giacobbe AM, Giorgio E, *et al.* Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J Prenat Med* 2010;4:67-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279186/>
2. Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, *et al.* Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:1138-47. <https://doi.org/10.1002/art.20999>
3. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, *et al.* Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006;54:3648-54. <https://doi.org/10.1002/art.22210>
4. Harley IT, Kaufman KM, Langefeld CD, Harley JB, Kelly JA. Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2009;10:285-90. <https://doi.org/10.1038/nrg2571>
5. Tan IJ, Peeva E, Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system-A spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun Rev* 2015;14:536-42. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.02.004>
6. Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, *et al.* Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007;56:2344-51. <https://doi.org/10.1002/art.22665>
7. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48/49:10-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
8. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264-72. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.01.001>
9. Floris A, Piga M, Mangoni A, Bortoluzzi A, Erre G, Cauli A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm* 2018;2018:3424136. <https://doi.org/10.1155/2018/3424136>

10. Dauman R, Dulon D. Ototoxicidad medicamentosa. *Encyclop Méd Chirurg* 1995;20:184-B-0. [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(00\)71950-3](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(00)71950-3)
11. Bernard P. Alteration of auditory evoked potentials during the course of chloroquine treatment. *Acta Otolaryngol* 1985;99:387-92. <https://doi.org/10.3109/00016488509108928>
12. Hadi U, Nuwayhtd N, Hasbini AS. Chloroquine ototoxicity: an idiosyncratic phenomenon. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:491-3. [https://doi.org/10.1016/s0194-5998\(96\)70226-7](https://doi.org/10.1016/s0194-5998(96)70226-7)
13. Figueiredo MC, Atherino CCCT, Monteiro CV, Levy RA. Antimalarials and Ototoxicity. *Rev Bras Reumatol* 2004;44:212-4. <https://www.scielo.br/j/rbr/a/WmRt5ptTHk8CbcFBVpt3x4d/?format=pdf&lang=pt>
14. Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:472-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9706431/>
15. Coutinho M, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62:53-7. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(01\)00592-4](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(01)00592-4)
16. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol* 2007;26:1809-10. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0662-6>
17. Fernandes MRN, Soares DBR, Thien C, Carneiro S. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *An Bras Dermatol* 2018;93:474-5. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187615>
18. Seckin U, Ozoran K, Ikinçiogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:203-4. <https://doi.org/10.1007/s002960000054>
19. Khalili H, Dastan F, Manshadi S. A case report of hearing loss post use of hydroxychloroquine in a HIV-infected patient. *Daru* 2014;22:20. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-20>
20. Lim SC, Tang SP. Hydroxychloroquine-induced ototoxicity in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2011;14:e1-2. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01582.x>
21. Cecatto SB, Garcia RID, Costa KS, Anti SMA, Longone E, Rapoport PB. Perda auditiva sensorineural no lúpus eritematoso sistêmico: relato de três casos. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:398-403. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000300017>
22. Roverano S, Cassano G, Paira S, Chiavarini J, Graf C, Rico L, *et al.* Asymptomatic Sensorineural Hearing Loss in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2006;12:217-20. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000242777.71604.69>
23. Khalidi N, Rebello R, Robertson D. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: Case report and literature review. *J Laryngol Otol* 2008;122:1371-6. <https://doi.org/10.1017/S0022215108001783>

24. Abbasi M, Yazdi Z, Kazemifar AM, Bakhsh ZZ. Hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Glob J Health Sci* 2013;5:102-6. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n5p102>
25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A (deceased), Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Ver* 2015;4:1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
26. Pithon MM, Santanna LIDA, Baião FCS, Santos RL, Coqueiro RS, Maia LC. Assessment of the effectiveness of mouthwashes in reducing cariogenic biofilm in orthodontic patients: A systematic review. *J Dent* 2015;43:297-308. <https://doi.org/10.1016/j.ident.2014.12.010>
27. Maciaszczyk K, Durko T, Waszczkowska E, Erkiert-Polguj A, Pajor A. Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:26-32. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2010.04.008>
28. Lin C, Lin SW, Weng SF, Lin YS. Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Audiol Neuro Otol* 2013;18:95-100. <https://doi.org/10.1159/000345512>
29. Rezende MSM, Iório MCM. Potenciais evocados auditivos: estudo com indivíduos portadores de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74:429-39. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000300019>
30. Akemi E. Audiological aspects of systemic lúpus Erythematosus carriers users of antimalaric medication. *Rev Méd Paraná* 2019;77:9-14. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1010335>
31. Sociedade Brasileira de Reumatologia. O Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (endereço na internet). Acessado em 28/abr/2020. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/o-tratamento-do-lupus-eritematoso-sistêmico/>
32. Karatas E, Onat AM, Durucu C, Baglam T, Kanlikama M, Altunoren O, *et al.* Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:82-6. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.06.1255>
33. Gad GI, Mohamed ST, Awwad KS, Mohamed RF. Study of audiovestibular dysfunction in children with systemic lupus erythematosus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1561-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.07.004>
34. Kurita M, Chihara M, Itoh M, Asahina A, Yamamoto Ka, Yanaba K. Hearing loss caused by discoid lupus erythematosus of the ear canal successfully treated with hydroxychloroquine. *J Dermatol* 2019;46:e313-4. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14875>
35. Chatelet J, Auffret M, Combret S, Bondon-Guitton E, Lambert M, Gautier S. Surdit e sous-hydroxychloroquine: premier cas de r eintroduction positive et analyse de la base française de pharmacovigilance. *Rev M ed Interne* 2017;38:340-3. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.07.008>

36. Gomides APM, Rosário EJ, Borges HM, Gomides HHM, Pádua PM, Sampaio-Barros PD. Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:987-90. <https://doi.org/10.1177/0961203307084160>
37. Batuecas-Caletrio A, Pino-Montes J, Cordero-Civantos C, Calle-Cabanillas MI, Lopez-Escamez JA. Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:437-42. <https://doi.org/10.1177/0961203313477223>
38. Kariya S, Kaya S, Hizli Ö, Hizli P, Nishizaki K, Paparella MM, *et al.* Cochlear Histopathologic Findings in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Human Temporal Bone Study. *Otol Neurotol* 2016;37:593-7. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001017>
39. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, López Moya J, García-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol* 2017;137:161-6. <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1219049>
40. Sperling NM, Tehrani K, Liebling A, Ginzler E. Aural symptoms and hearing loss in patients with lúpus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:762-5. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(98\)70265-7](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70265-7)
41. Jiménez-Alonson J, Gutiérrez-Cabello F, Castillo JL, Sabio JM, Hidalgo-Tenorio C, León L, *et al.* Ear involvement in systemic lupus erythematosus patients: a comparative study. *J Laryngol Otol* 2002;116:746. <https://doi.org/10.1258/0022215021910032>