

ANTIMALÁRICOS SOBRE A TROMBOSE VENOSA EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO

ANTIMALARIAL DRUGS ON VENOUS THROMBOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A REVIEW

GABRIELA CHAVONI DA SILVA¹, JULIANA ANTUNES DA ROCHA PILOTO^{2*}

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica responsável técnica da Farmácia Escola Uningá, Especialista em Farmacologia Clínica, docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

*Rodovia PR 317, 6114, Parque Industrial 200. Maringá, Paraná. Brasil. CEP: 87035-510. juliana_rocha88@hotmail.com

Recebido em 20/10/2014. Aceito para publicação em 16/12/2014

RESUMO

O Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, crônica, inflamatória de múltiplos órgãos. O desenvolvimento da doença se dá por vários fatores, tanto ambientais quanto hormonais e também pela predisposição genética, acometendo vários órgãos e sistemas podendo causar sérias complicações, como trombose venosa que pode comprometer ainda mais o quadro clínico do paciente. Além disso, pode haver também uma síndrome associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico a Síndrome Antifosfolípideo onde há predomínio da trombose venosa. Em virtude dos seus efeitos benéficos, as drogas antimaláricas cloroquina e hidroxiclo- roquina são continuamente empregadas em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico pela sua ação moduladora sobre o processo inflamatório e por reduzir o risco de trombose. Além do mais, estas drogas possuem efeito redutor dos níveis de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade, assim como a regularização dos níveis de lipoproteína de alta densidade. Contudo, o uso de antimaláricos está relacionado aos níveis mais altos de resposta ao tratamento, com menor presença de recidivas, menor proporção de dano renal, redução de eventos tromboembólicos e aumento da sobrevida, e por isso, é adequado para todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, tanto na fase de indução quanto na manutenção, a não ser em caso de contra-indicação.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus eritematoso sistêmico, trombose venosa, antimaláricos.

ABSTRACT

Lupus Erythematosus is a chronic, inflammatory autoimmune disease of multiple organs. The development of the disease by several factors, both as hormonal and environmental by genetic predisposition, affecting various organs and systems and may cause serious complications, such as venous thrombosis which may compromise the clinical condition of the patient. In addition,

there may also be a syndrome associated with systemic lupus erythematosus anti-phospholipid syndrome where there is a predominance of venous thrombosis. Because of its beneficial effects, the antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine are continually employed in patients with systemic lupus erythematosus by its modulatory action on the inflammatory process and reduce the risk of thrombosis. Besides, these drugs have the effect of reducing levels of total cholesterol and low density lipoprotein, as well as the settlement of high density lipoprotein levels. However, the use of antimalarials is related to higher levels of response to treatment, with less presence of relapses, the lower proportion of kidney damage, reduction of thromboembolic events and increased survival, and it is therefore suitable for all patients with systemic lupus erythematosus, both in the induction phase as in maintenance, except in case of contraindication.

KEYWORDS: Systemic Lupus Erythematosus, venous thrombosis, antimalarials.

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, caracterizado por promover quadros inflamatórios em múltiplos órgãos, e por apresentar várias formas clínicas. É uma doença rara e as mulheres são mais acometidas. Quando diagnosticada na infância a doença apresenta pior prognóstico¹.

Em 1846 Moritz Kaposi definiu o conceito de doença sistêmica com uma previsão fatal. Durante algumas décadas o Lúpus foi uma doença de domínio dos Dermatologistas, até ser partilhada por outros especialistas da medicina interna².

O desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética, fatores ambientais (como luz ultravioleta e alguns medicamentos) e hormonais produzindo autoanticorpos contra proteínas nucleares. Levando em

conta a complexidade da doença deve ser adotada uma série de medidas preventivas para as pessoas portadoras de LES como: evitar a luz ou solar ou lâmpadas em função da radiação ultravioleta, fazer atividades físicas de acordo com as limitações de cada pessoa, dieta balanceada evitando excesso de sal, gordura e carboidratos, evitar o tabagismo, fazer acompanhamento psicológico, no caso das mulheres evitarem o uso de anticoncepcionais combinados em função do estrogênio que é apontado como um dos desencadeadores da doença³.

O LES pode ser classificado de acordo com a apresentação clínica, apresentando acometimento articular, hematológico, cardíaco, neuropsiquiátrico e renal. Além disso, pode ocorrer uma síndrome secundária ao LES a Síndrome Antifosfolípide cuja principal complicação é a trombose venosa ou arterial; o rim também pode ser envolvido nessa síndrome por trombose de diferentes vasos sanguíneos, das artérias renais aos capilares³.

A intervenção dos antimaláricos no perfil lipídico tem sido um ponto de interesse recente, em virtude de um provável efeito antilipêmico destes fármacos. O estudo dos perfis nutricional e lipídico no LES pode ser de árduo significado, em virtude da heterogeneidade das descobertas clínicas, duração e atividade da doença⁴.

O principal propósito do tratamento é conseguir a remissão completa da doença, que está relacionada ao bom prognóstico em longo prazo. Foi revelado que o uso de hidroxiquina está ligado a menor presença de infecções nos pacientes com LES⁵.

No LES e na Síndrome Antifosfolípide secundária, a hidroxiquina tem propósito conservador comprovado contra trombose, além de diminuir o colesterol e a glicemia. As manifestações cutâneas em geral respondem ao tratamento de base. Na terapêutica da Síndrome Antifosfolípide devem ser analisados a profilaxia primária, a prevenção de tromboses de repetição, o tratamento da trombose aguda e o cuidado durante a gravidez⁶.

Portanto, a trombose venosa está entre as principais causas de morte por LES. Assim, o objetivo desta revisão de literatura foi investigar se os antimaláricos poderiam prevenir a trombose venosa e afetar o curso em longo prazo do Lúpus eritematoso, influenciando assim na sobrevida destes pacientes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura através de artigos científicos disponíveis nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (*Scientific Electronic Library online*) e EBSCO (Base de dados da Uningá). As palavras-chave utilizadas foram: Lúpus eritematoso sistêmico, Trombose Venosa, Antimaláricos, Hidroxiquina, Cloroquina. Foram selecionados e revisados os artigos que abordaram

a temática desde 2002 a 2015, independente do idioma de publicação.

3. DISCUSSÃO

Conceituação e Aspectos Gerais Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença autoimune inflamatória que afeta órgãos e sistemas, os danos permanentes gerados no LES podem ser devidos ao curso da doença ou da grande gama de medicamentos usados para o tratamento. Através dos tratamentos que existem hoje para o LES, foi possível ter um aumento na sobrevida dos pacientes e assim podem-se observar algumas co-morbidades que aparecem com o decorrer da doença, podem ser elas causadas pelos medicamentos utilizados, porém apresentam associação genética importante, fazendo com que aumente os danos permanentes nesses pacientes⁷.

Ao longo dos anos o LES teve várias denominações enquanto tentavam descobrir mais sobre a doença, e no ponto de vista histórico o prognóstico da doença era extremamente reservado, até porque pouco se sabia sobre a doença, porém na atualidade existem métodos eficientes para lidar e combater o LES. Em 1980 Antonio Carlos Craveiro Lopes durante a apresentação de sua monografia fez um alerta para alguns agravos da doença como a fotossensibilidade, predomínio feminino, aumenta durante o verão, preferência pela segunda década de vida; algumas observações muito importantes eventualmente, e que ajudariam no diagnóstico e na clínica do LES².

O quadro clínico da doença não apresenta um padrão clássico do comprometimento sistêmico. O seu diagnóstico se baseia no quadro clínico somado aos dados laboratoriais e sorológicos. É de suma importância o conhecimento das principais características da doença porque pode auxiliar no diagnóstico, pelo fato de que os primeiros sintomas podem acometer um único órgão ou sistema dificultando assim sua presunção. A disfunção imunológica no lúpus é dada pela caracterização dos auto anticorpos, porém ainda precisa de mais esclarecimentos, pois a sua causa é devida a vários fatores⁸.

O diagnóstico do LES pode ser feito através de alguns exames como hemograma, FAN (fator anti-núcleo), exame de urina, entre outros³. Além disso, segundo alguns autores, comumente na prática são utilizados os critérios propostos pelo *American College of Rheumatology*, no qual devem estar presentes de forma consecutiva ou seriada quatro dos 11 critérios para se classificar um paciente com LES. Os critérios estão descritos na tabela abaixo⁹.

Saber diferenciar os sintomas de LES de outras doenças é de suma importância, para não haver falhas ou um possível erro de diagnóstico e tratamento, e com isso comprometer ainda mais o quadro clínico do paciente³.

Tabela 1. Critérios de classificação de LES do *American College of Rheumatology*.

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratósicas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual á exposição á luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observados pelo médico.
5. Artrite: não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite: pleuritis (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdio)
7. Comprometimento renal: proteinúria persistente (>0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm³ na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo, ou anti-SM ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgManticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso positivo para sífilis por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta u método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas á síndrome do lúpus induzido por drogas.

Fonte: Borba *et al.* (2008)⁹

Um parecer médico relacionado á inúmeros exames laboratoriais é essencial para determinar o diagnóstico do LES e realizar um controle da doença, já que apenas um parecer ou apenas os exames isolados são causa frequente de confusão. O diagnóstico correto obtido por sua combinação permite conceder uma melhor qualidade de vida a esses pacientes¹⁰.

O LES, assim como algumas doenças reumáticas, expõe quadro clínico característico como fadiga, descondicionamento e capacidade reduzida para desempenhar a atividades da vida diária. Os exercícios físicos demonstram uma melhora nos fatos citados e há também uma ampliação da força muscular e promoção de funcionalidade. Além de que, estudos mencionam que a presença da atividade lúpica reflete no nível de fadiga, comprometendo assim, a qualidade de vida do paciente. A combinação da atividade inflamatória do LES pode ser um importante fator que contribui para a ocorrência de trombose venosa¹¹.

Lúpus e a trombose venosa

O nível de morbidade da patologia é alto e pode ser exibido, sobretudo pelo comprometimento renal que ocorre na maioria dos pacientes em alguma fase no decorrer da patologia. O LES é um padrão de doença inflamatória que afeta complementarmente o sistema vascular. As manifestações vasculares característica-

mente associadas ao LES são alteráveis e incluem vasculites, vasoespasmos e tromboembolismo. Além disso, um novo fator de risco para pacientes portadores de LES é a homocisteína, ela possui efeito tóxico direto sobre o endotélio, e é pró-trombótica, só que a dosagem de homocisteína não é realizada como parte da rotina laboratorial¹².

As complicações geradas pelo LES ou por medicações usadas no tratamento podem trazer sérios danos e comprometer ainda mais o quadro clínico do paciente, onde uma das complicações frequentemente encontradas no LES é a trombose venosa¹¹.

Trombose é a formação de coágulos de sangue dentro de uma ou mais veias profundas localizadas na parte inferior do corpo, geralmente nas pernas. Tem grande incidência e é um grave problema de saúde se não for reconhecido e tratado precocemente. O coágulo formado bloqueia o fluxo de sangue e causa inchaço e dor na região. Os principais elementos costumeiros envolvidos na patogênese da trombose venosa são a ativação da coagulação, estase venosa e a lesão endotelial¹³.

Os anticorpos antifosfolípidos representam uma das principais causas de eventos trombogênicos tanto no sistema arterial como venoso, além de abortos de repetição e trombocitopenia¹⁴.

Além disso, pode ocorrer uma síndrome secundária ao LES, a Síndrome Antifosfolípídica (SAF) que é designada pela presença de anticorpos plasmáticos contra fosfolípidos, combinada a episódios recorrentes de trombose. Quando a SAF progride em conjunto com o LES, há alto predomínio de trombose, principalmente venosa profunda, e também pode ocorrer embolia através dos eventos trombóticos¹⁵.

A formação anormal de auto-anticorpos no LES é característica. Muitos desses anticorpos estão implicados diretamente na lesão endotelial e também na produção ou indução de fatores inflamatórios que terminam por lesar o endotélio. É importante apontar os anticorpos antifosfolípidos e os anticorpos anti LDL oxidada, estes últimos considerados membros da família dos antifosfolípidos, e os anticorpos anti pró-trombina. Eles induzem pacientes com LES á trombose venosa¹².

A trombose espontânea em pacientes jovens, geralmente esta associada à presença de trombofilia congênita. No entanto, nos pacientes com LES, os anticorpos antifosfolípidos são predominantes, apontando sua investigação de rotina. O parâmetro de diagnóstico atual para a síndrome antifosfolípide teve recentes alterações, porém foram mantidas as presenças de tais anticorpos aliados a ocorrência de quadro trombótico¹⁶.

O efeito protetor de drogas antimaláricas sobre a trombose venosa em pacientes com Lúpus

A sobrevida dos pacientes com LES vem aumentando com o passar dos anos, e vários fatores tem contribu-

ido com esse aumento, como o diagnóstico precoce, a utilização de sistemas mais agressivos de drogas citotóxicas/imunossupressoras e avanços no tratamento de doenças associadas. Apesar dos avanços e melhoras no tratamento do LES a taxa de mortalidade ainda continua significativa¹⁷.

O tratamento medicamentoso do LES é feito principalmente com corticosteróides (oral e endovenoso), antimaláricos, e citostáticos (azatioprina, ciclofosfamida oral e pulsos endovenosos). Os corticosteróides causam diversos efeitos colaterais que podem ser causas importantes de morbi-mortalidade no LES, eles podem levar a osteoporose, a hipertensão arterial e aterosclerose. A azatioprina e a ciclofosfamida estão relacionados com infecções, infertilidade e ao aparecimento de neoplasias. A cloroquina, usada para manifestações cutâneas, pode causar maculopatia por impregnação da droga da retina e pode ser responsável por alterações debilitantes da visão⁷.

A cloroquina e a hidroxicloroquina são compostos aromáticos das 4-aminoquinolonas. Em virtude de seus efeitos benéficos, os antimaláricos têm sido largamente utilizados no tratamento do LES. Uma vez determinado o seu diagnóstico, há disposição de utilizá-los de forma contínua e crônica na prática reumatológica¹⁸.

Os antimaláricos como a hidroxicloroquina são apropriados para o tratamento do LES por serem agentes poupadores de corticosteróides, fotoprotetores e por apresentarem-se efetivo na melhora do quadro articular. Eles podem reduzir o nível de colesterol total e o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL), além da elevação dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes lúpicos em uso de esteróides. Apesar desse papel antiaterogênico, os antimaláricos apresentaram-se benéficos na hiperglicemia e desempenham função anti-trombótica contribuindo também no controle de outros fatores de risco¹².

O uso contínuo de antimaláricos, com preferência pelo sulfato de hidroxicloroquina, é apontado com o objetivo de diminuir a atividade da doença e tentar evitar o uso de corticóides. A utilização destes medicamentos em pacientes controlados diminui a possibilidade de novo surto de atividade, melhora no perfil lipídico e redução do risco de trombose. As lesões cutâneas ou associadas a manifestações sistêmicas do LES geralmente respondem bem ao tratamento com antimaláricos isolados ou combinados com a terapia tópica⁹.

Alguns estudos evidenciaram a proteção dos antimaláricos contra a trombose e que eles também aumentam a sobrevida dos pacientes em uso desses fármacos. Perante as descobertas e do seu magnífico perfil de segurança, os autores justificam o uso de rotina dos antimaláricos nos pacientes com LES. Quando relacionado à inflamação crônica, indivíduos com LES geralmente apresentam anticoagulante lúpico (ACL) ou alguns anticorpos anti-

fosfolípides aparecem evidências de que alguns anticorpos antifosfolípides possam ser pró-aterogênicos e pró-trombóticos, sendo prováveis marcadores de risco para eventos cardiovasculares futuros¹⁹.

Antimaláricos, cloroquina e hidroxicloroquina são drogas de primeira escolha para o tratamento de LES devido à sua capacidade de prevenção de recaídas, incluindo as mais graves, além de seu efeito adjuvante na indução ou manutenção da remissão da doença, melhorando o perfil metabólico, reduzindo o risco de trombose e não induzindo a imunossupressão, os eventos adversos relacionados a essas drogas são geralmente ligeiros e reversíveis e depende da dose administrada²⁰.

Hidroxicloroquina é um agente antimalárico que usado no lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide para tratamento durante muitos anos. Recentemente, os avanços na nossa compreensão de seus mecanismos de ação têm expandido as perspectivas terapêuticas de hidroxicloroquina. Talvez a descoberta mais relevante fosse de um efeito antagonista da hidroxicloroquina (inibição da resposta imunitária) sobre os receptores Toll-like (TLRs). Outros mecanismos, como a interferir com a apresentação de antígeno lisossomal, bloqueio da luz UV em reações cutâneas e inibir a fosfolípase A2, foram bem descritos. Todos estes efeitos moleculares podiam explicar parcialmente o efeito imunomodulador da hidroxicloroquina sobre as citocinas pró-inflamatórias²¹.

A hidroxicloroquina está relacionada aos níveis mais altos de resposta ao tratamento, com menor presença de recidivas, menor proporção de dano renal, redução de eventos tromboembólicos e aumento da sobrevida, e por isso, é adequado para todos os pacientes com LES, tanto na fase de indução quanto na manutenção, a não ser em caso de contraindicação⁵.

4. CONCLUSÃO

Em concordância com os achados literários verificou-se que os antimaláricos como a hidroxicloroquina e a cloroquina podem prevenir contra trombose venosa secundária ao LES, essas drogas também ajudam no controle da doença, ajudando assim a aumentar a sobrevida desses pacientes, porém alguns antimaláricos como a cloroquina podem causar efeitos colaterais indesejáveis na visão dos pacientes; portanto, prefere-se a hidroxicloroquina, pois possui menos efeitos colaterais na visão.

Apesar de estudos apontarem a eficácia dos antimaláricos na prevenção da trombose e no controle do LES, eles não são muito utilizados, é preciso de mais estudos que ajudem a comprovar a sua eficácia.

REFERÊNCIAS

- [01] Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale M.C, *et al.* Lúpus eritematoso sistêmico, Acta Med Port. 2008; 21(2):199-204.

- [02] Dutschmann FA. Lúpus eritematoso sistêmico: alguns aspectos históricos, Pontos de vista, Medicina interna 2006; 13 (2):133-40.
- [03] Galindo CVF, Veiga RKA. Características Clínicas e Diagnósticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma Revisão, Revista Eletrônica de Farmácia. 2010; 7(4):46-58.
- [04] Rossoni C, Bisi MC, Keiserman MW, Staub HL. Antimaláricos e perfil lipídico em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, Rev Bras Reum. 2011; 51(4):383-7.
- [05] Klumba EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica Rev Bras Reum. 2015; 55(1):1-21.
- [06] Santamaria JR, Badziak D, Barros MF, Mandelli FL, Cavalin LC, Sato MS. Síndrome antifosfolípide. An Bras Dermatol. 2005; 80(3):225-39.
- [07] Guarize J, Appenzeller S, Costallat LTL. Avaliação do Índice de Danos Permanentes através do SLICC/ACR-DI em Pacientes Brasileiros com Lúpus Eritematoso Sistêmico Rev Bras Reum. 2004; 44(2):109-14.
- [08] Santos IT, Silva LBB, Lotufo PA, Benseñor IM. Clínica médica: diagnóstico e tratamento. Neto e Carvalho: Lúpus eritematoso sistêmico. 1º ed. São Paulo: Sarvier. 2008.
- [09] Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reum. 2008; 48(4):196-207.
- [10] Peres JMC, Tedde PFB, Lamari NM. Fadiga nos portadores de lúpus eritematoso sistemático sob intervenção fisioterapêutica, O mundo da saúde São Paulo. 2006; 30(1):141-5.
- [11] Delfino JAS, Pereira WG, Guimarães RB. Lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso, Rev Interf: Saúde, Humanas e Tecnologia. 2014; 2(6):109-14.
- [12] Freire BFA, Silva RC, Fabro AT, Santos DC. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Novo Fator de Risco para Aterosclerose? Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2006; 87(3):300-6.
- [13] Orra HA. Trombose venosa profunda, Colégio brasileiro de cirurgiões. 2002.
- [14] Godoy JMP. Prevalência de Anticorpos Anticardiolipina na trombose periférica [tese] São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. 1997
- [15] Miranda CH, Gali LG, Neto JAM, Junior PL, Filho AP. Trombose coronariana como primeira complicação da síndrome antifosfolípide, Arq Bras Cardiol. 2012; 98(4):66-9.
- [16] Camarosano MA, Júnior APN, Casagrande M, Godoy JMP, Braile DM, Toledo RA. Trombose de veia jugular em paciente com anticorpo anticardiolipina e lúpus eritematoso sistêmico, Rev Bras Reum. 2003; 43(4):265-6.
- [17] Cadaval RAM, Martinez JE, Mazzolin MA, Barros RGT, Almeida FA. Avaliação do risco coronariano em mulheres com lúpus eritematoso, sistêmico Revista Brasileira Reumatologia. 2009; 49(6):58-69.
- [18] Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados, Arq Bras Oftal. 2010; 73(4):384-9.
- [19] Menezes RC, Menezes MFC, Lúpus Eritematoso Sistêmico: Prevenção da doença aterosclerótica coronariana, Rev Bras Reum. 2007; 47(5):376-80.
- [20] Platero WAS, Bujidos MG, Gámir CP. Generalized skin hyperpigmentation and longitudinal melanonychia secondary to treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Reum Clin. 2013; 9(6):381-2.
- [21] Moreno FJR, Ferrer JAS. Maculopathy in patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine, Reum Clin. 2012; 8(5):280-83.