

# Maculopatia tóxica por cloroquina

## *Chloroquine toxic maculopathy*

Nikias Alves da Silva<sup>1</sup>, Felício Aristóteles da Silva<sup>2</sup>

### RESUMO

O fosfato de cloroquina é uma droga largamente utilizada no tratamento de doenças crônicas de autoagressão, mais comumente no controle da artrite reumatóide, do lupus eritematoso discóide ou disseminado, da porfiria cutânea, da urticária solar e outras afecções dermatológicas. Embora a incidência de toxicidade retiniana por esta droga seja baixa, mesmo com o emprego da dose máxima recomendada, sua ocorrência tem grande relevância por acometer a região macular com importante e irreversível comprometimento visual.

Trata-se no presente caso de uma paciente de 44 anos, portadora de artrite reumatóide há 19 anos, que fez uso de fosfato de cloroquina na dose de 250 mg/dia durante dois períodos de 4 e 3 anos, intercalados por um período de 8 anos em que usou methotrexate. Ao final do segundo período de uso da cloroquina, foi observada a maculopatia, a partir de quando a droga foi definitivamente substituída por methotrexate e prednisona. Por seu caráter típico e conspícuo, a maculopatia em questão se presta muito bem para ilustrar os achados dos principais métodos propedêuticos que devem ser empregados para caracterizá-la, inclusive a tomografia de coerência óptica.

**Descritores:** Artrite reumatóide/efeito de drogas; Cloroquina/efeitos adversos; Cloroquina/toxicidade; Mácula lútea; Relatos de casos

<sup>1</sup>Assistente voluntário da Clínica de Olhos da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Médico Oftalmologista do Centro de Oftalmologia Avançada, Belo Horizonte (MG) - Brasil;

<sup>2</sup>Professor voluntário da Clínica de Olhos da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; Associado do Centro de Oftalmologia Avançada, Belo Horizonte (MG) - Brasil;

Trabalho realizado no Centro de Oftalmologia Avançada- Belo Horizonte (MG) - Brasil.

Recebido para publicação em: 26/12/2008 - Aceito para publicação em 30/7/2009

## INTRODUÇÃO

A toxicidade retiniana pela cloroquina e seu análogo hydroxicloroquina tem sido reconhecida ao longo dos anos. A frequência da retinopatia varia de 0,001 a 40%<sup>(1,2)</sup>, dependendo dos métodos e critérios diagnósticos. Nos últimos anos, entretanto, a incidência desta patologia se encontra menor devido à redução na dosagem da droga utilizada associada a períodos mais curtos de tratamento, além da substituição da cloroquina pela hydroxicloroquina, sendo esta última considerada menos tóxica. O principal sintoma é baixa de acuidade visual, que na maioria das vezes aparece quando o paciente apresenta alterações fundoscópicas e perimétricas importantes e irreversíveis.

A maculopatia tóxica por antimaláricos é definida pela presença de defeitos reprodutíveis e bilaterais de campo visual, detectados pela tela de Amsler ou perimetria automatizada. O surgimento ou não de alterações retinianas e maculares parece depender mais da dose diária utilizada pelo paciente e menos da duração do tratamento, sendo que doses elevadas e tratamentos prolongados aumentam o risco de aparecimento das mesmas.

O presente artigo ilustra um quadro típico de maculopatia tóxica bilateral secundária ao uso crônico de difosfato de cloroquina.

### Apresentação do caso

Paciente do sexo feminino, 45 anos de idade, portadora de artrite reumatóide diagnosticada desde 1984, foi atendida no nosso serviço no dia 24/02/03, para avaliação de alterações retinianas, possivelmente secundá-

rias ao uso de difosfato de cloroquina. Paciente ex-usuária de difosfato de cloroquina 250mg/dia, que usou por dois períodos, de 1986 a 1989, e de 1997 a 1999, quando, então, devido às alterações retinianas, a medicação foi substituída por methotrexate 10 mg/dia e prednisona 5mg/dia. Entre 1989 e 1997 fez uso apenas de methotrexate. A paciente possuía um relatório de 1999 que já aludia a alterações do brilho e reflexo maculares em ambos os olhos (AO), mais evidentes no olho direito (OD), e epitélio pigmentar retiniano dentro dos padrões de normalidade.

A acuidade visual no OD era de 20/25 com a refração de -2,00 esf = -0,25 cil (135°) e 20/25 no olho esquerdo (OE) com a refração de -1,25 esf. A biomicroscopia estava dentro da normalidade nos dois olhos e as pressões intraoculares mediam 17 mmHg no OD e 18 mmHg OE. A fundoscopia (Figura 1) mostrava nos dois olhos uma maculopatia com a foveola hiperpigmentada circundada por uma zona anular de hipopigmentação, mesclada com uma fina mobilização pigmentar, configurando o clássico aspecto em olho de boi. Os discos ópticos mostravam-se corados. À angiofluoresceinografia (Figura 2) via-se a típica hipofluorescência foveal intensa (efeito máscara pela hiperpigmentação) envolvida por um anel de hiperfluorescência marchetado (efeito janela pela atrofia e mobilização pigmentar), que se estendia até o disco óptico, envolvendo-o. O campo visual computadorizado (Figura 3), que apresentava um extenso e denso escotoma anular central em agosto/2001, mantinha-se inalterado até agosto/2005. Uma perimetria cinética manual realizada em fevereiro/2003 mostrava preservação do campo periférico.

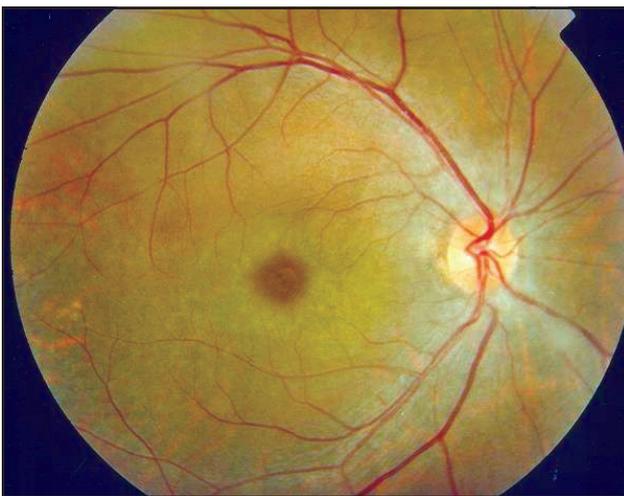


Figura 1: Retinografia a cores - Mácula em olho de boi

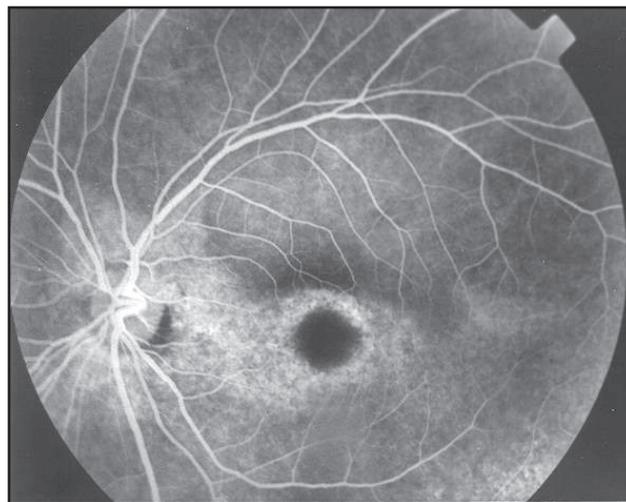
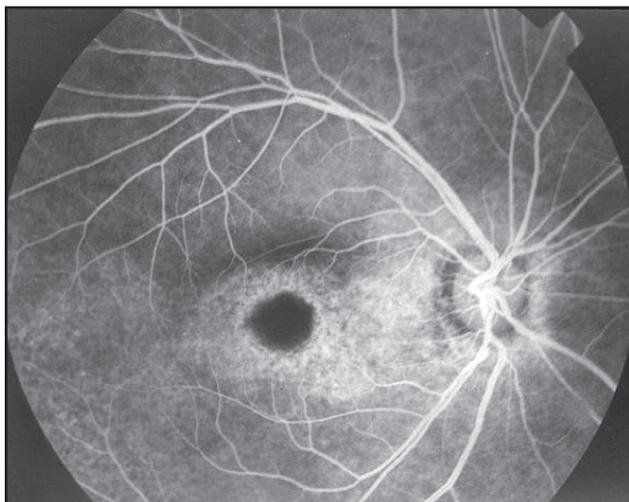


Figura 2: Angiofluoresceinografia

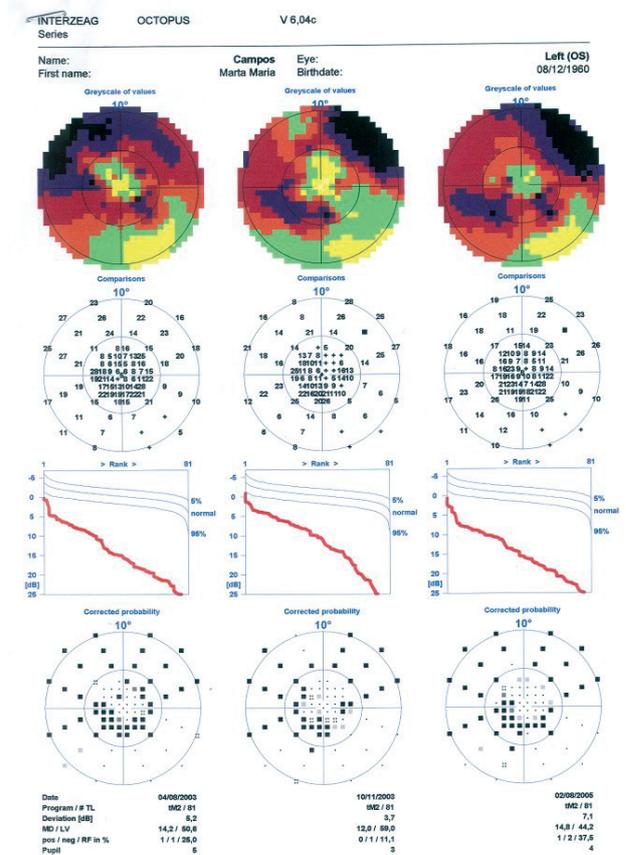
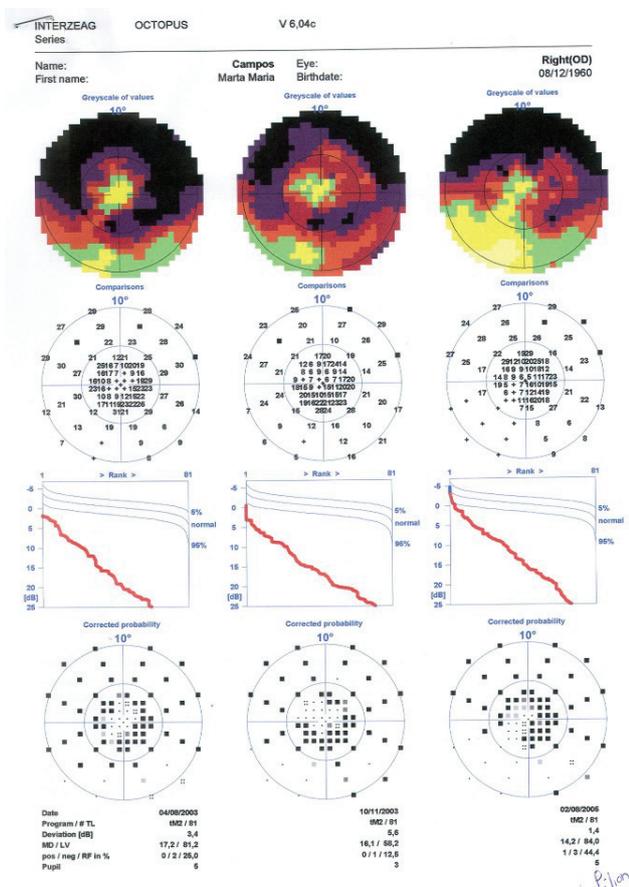


Figura 3: Campo visual computadorizado macular - escotoma pericentral anular mais denso superiormente

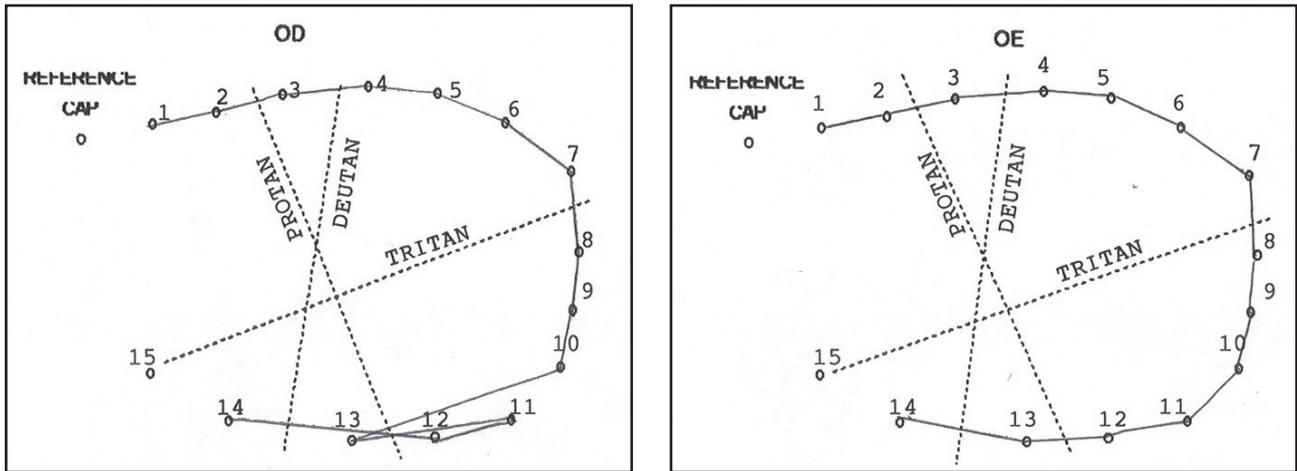


Figura 4: Teste de visão cromática Panel D-15; Inespecífico OD, normal OE

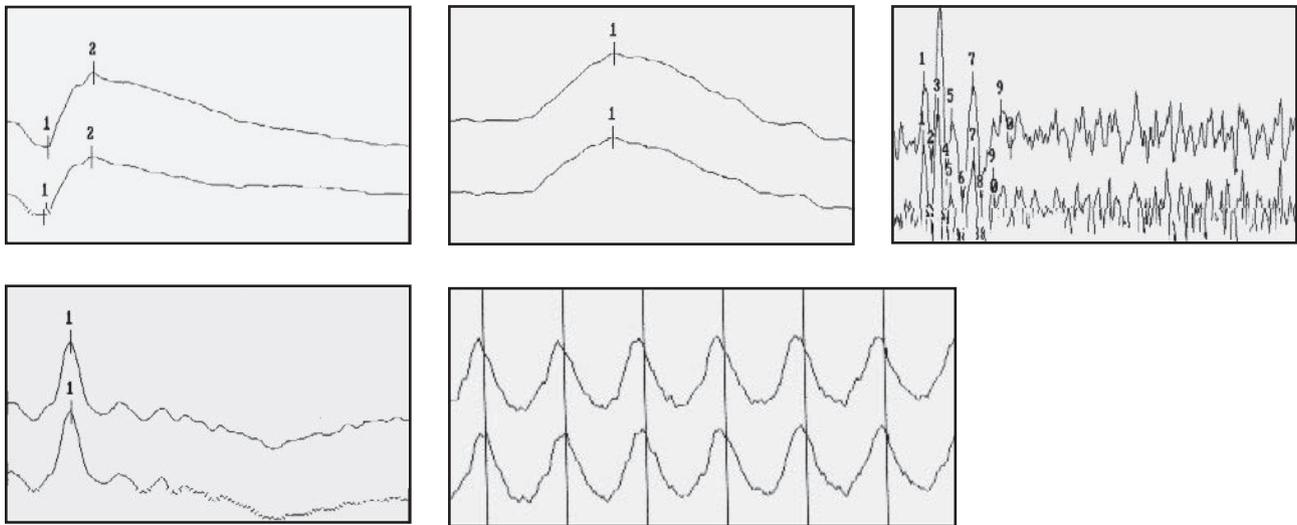


Figura 5: ERG. Diminuição difusa de amplitude

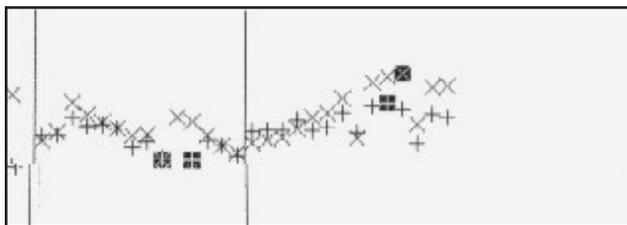


Figura 6: EOG. Índice de Arden diminuído

O teste de visão de cores Farnsworth I D-15 Pane (Figura 4) mostrou discreta alteração inespecífica no OD e exame normal no OE. O eletrorretinograma (ERG) (Figura 5) revelou uma diminuição da amplitude nas ondas escotópicas e fotópicas, mais acentuada no OE. O eletro-oculograma (EOG) (Figura 6) mostrou um índi-

ce de Arden abaixo do normal em AO (OD=1,51 e OE=1,75) e o potencial visual evocado (PEV) (Figura 7) uma diminuição de amplitudes em AO sem formação de P100.

A tomografia computadorizada da região macular (Figura 8) mostrou uma difusa e relevante diminuição da espessura em todos os setores no “scan” de 6mm.

## DISCUSSÃO

Os dois efeitos colaterais de maior relevância da cloroquina no olho são os depósitos corneanos e a retinotoxicidade, esta bem menos frequente (2,9%-18,0%)(1-2), porém muito mais importante pelo comprometimento grave e irreversível que pode causar à

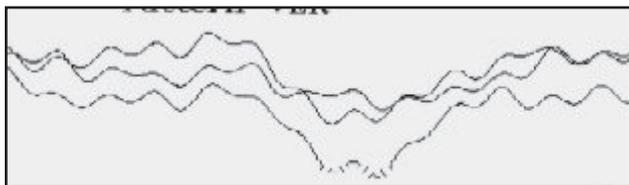


Figura 7: PEV - Diminuição de amplitudes sem formação de P100

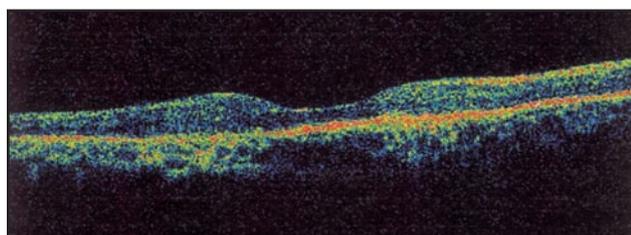
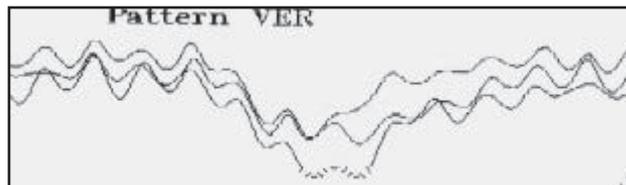
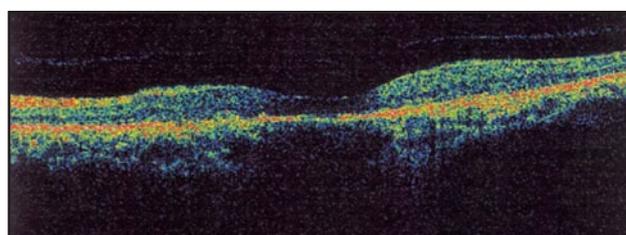


Figura 8: OCT3 da região macular



visão. Foi relatada, pela primeira vez, por Cambiaggi<sup>(3)</sup>, que atribuiu a maculopatia ao lupus eritematoso sistêmico de que a paciente era portadora e não à cloroquina que ela usava. Os depósitos corneanos, bem mais comuns (33,3%-86,0%)<sup>(1-2)</sup>, porém inócuos e reversíveis, foram descritos primeiramente por Hobbs e Calnan<sup>(4)</sup>. Sintomas visuais mal definidos, contudo, já haviam sido observados anteriormente por vários autores desde os primeiros ensaios com a cloroquina em 1948<sup>(5)</sup>. Hobbs, Sorsby e Freedman, foram os primeiros a afirmarem, com base em três casos estudados, que a retinopatia resultava do tratamento com compostos da cloroquina<sup>(5)</sup>.

Os sintomas iniciais são queixas visuais incomuns e vagas, que evoluem para franca baixa visual em decorrência de escotomas, que são, inicialmente, pericentraes nos 10º da fixação, mais comumente superior do que inferiormente, como neste caso. Com o tempo, eles aumentam e se multiplicam, estendendo-se à periferia e à fixação<sup>(6)</sup>. A perimetria estática de limiar parece ser o método mais sensível para detecção dos estágios iniciais do dano funcional resultante da toxicidade cloroquinica<sup>(7)</sup>. Neste período de dano estritamente funcional, a tela de Amsler parece ser ainda mais sensível<sup>(8)</sup>.

A visão de cores também pode ser afetada pela cloroquina e deve ser testada rotineiramente com um teste de visão de cores capaz de detectar defeitos no eixo amarelo-azul e no vermelho-verde, para maximizar a sensibilidade para a toxicidade<sup>(9)</sup>. As pranchas pseudoisocromáticas padrão-parte 2 (SPP-2) e o American Optical Hardy Rand Rittler (AO HRR) preenchem estes critérios<sup>(9)</sup>. O teste de Ishihara (vermelho-verde) e o D-15 (amarelo-azul) têm baixa sensibili-

de. O caso aqui apresentado confirma isto mais uma vez, pois apesar da franca maculopatia, o D-15 se mostrou inespecífico no OD e normal no OE. Olhos com escotomas relativos e melhor acuidade visual têm uma maior proporção de defeitos no eixo amarelo-azul e olhos com escotomas mais profundos e acuidade visual mais baixa têm uma proporção aumentada de defeitos no eixo vermelho-verde<sup>(9)</sup>. A elevada sensibilidade das pranchas pseudoisocromáticas para detectar esta retinopatia é, indubitavelmente, devida à presença dos escotomas pericentraes e centrais que ocorrem como sinal precoce desta enfermidade e não a um verdadeiro defeito da visão de cores. Isto ocorre mais tardiamente e passa por um estágio de tritanopia, que é mais característico de uma patologia retiniana, em contraste aos defeitos vermelho-verde (protanopia) resultantes de lesões nas vias de condução<sup>(6)</sup>.

Testes objetivos da função retiniana global, tais como ERG<sup>(1,6,10)</sup> ou o EOG<sup>(11)</sup>, carecem de sensibilidade suficiente para detectar alterações funcionais precoces conseqüentes ao acometimento de uma área tão restrita do fundo de olho, como é a mácula<sup>(10)</sup>. Tais testes de resposta em bloco têm pouca importância no rastreamento precoce da maculopatia cloroquinica, mas são úteis na avaliação do paciente com intoxicação manifesta para se julgar quão severo ou abrangente é o dano. Tipicamente, o ERG mostra diminuição da amplitude das ondas a e b, mais na fase fotópica do que na escotópica<sup>(1,6)</sup>, até sua extinção nos casos muito avançados<sup>(6)</sup>. O ERG multifocal parece ser mais promissor para avaliação da maculopatia cloroquinica porque é capaz de gerar respostas eletroretinográficas locais topograficamente através do polo posterior do olho, mapeando a distribui-

ção da depressão do traçado de sorte a reproduzir o padrão em olho de boi da maculopatia.<sup>10</sup> Contudo, seu verdadeiro papel neste contexto ainda precisa ser melhor esclarecido.<sup>(12,13)</sup> Alguns relatos têm sugerido que o EOG é um indicador relativamente específico e precoce de intoxicação retiniana,<sup>11,14</sup> mas outros autores observaram EOG normal em pacientes com franca intoxicação. As evidências atuais não validam o EOG como um teste de rastreamento confiável.<sup>10</sup> O achado positivo é um índice de Arden diminuído (abaixo de 2,0), como no presente caso. O PEV também mostrou uma diminuição de amplitudes sem formação de P100.

A adaptometria ao escuro<sup>(1,6)</sup>, não realizada neste caso, pode estar afetada tardiamente, mas também não se presta como um teste de rastreamento válido.<sup>10</sup>

A oftalmoscopia pode permanecer normal mesmo após aparecimento dos escotomas. As alterações mais iniciais são mobilização pigmentar macular e apagamento do reflexo foveolar (hiperpigmentação). Com o tempo, surge ao seu redor outra zona concêntrica de hipopigmentação, usualmente ovalada horizontalmente e mais extensa inferiormente, circundada por outra zona de hiperpigmentação. Isto resulta na clássica “maculopatia em olho de boi”, como no presente caso. Com o agravamento do processo, as alterações pigmentares se acentuam, sendo o quadro final indistinto da retinite pigmentosa, com pigmentação periférica irregular, afilamento vascular e atrofia do disco óptico.<sup>(1,5,6)</sup>

A angiofluoresceinografia apenas ressalta as alterações pigmentares maculares nos casos em que a maculopatia já está bem definida, mas raramente melhora a precisão do diagnóstico. Ocasionalmente, ela pode auxiliar no diagnóstico diferencial com outras maculopatias.

No primeiro estudo histopatológico sobre esta entidade, os autores observaram destruição de cones e bastonetes com um acúmulo de células carregadas de pigmento nas camadas nuclear e plexiforme externa. Os vasos retinianos, as células ganglionares e a camada nuclear interna estavam normais. Este processo destrutivo poupava apenas a foveola, a retina circumpapilar e zonas da retina temporal.<sup>15</sup> Um estudo com microscopia eletrônico do olho desta mesma paciente mostrou inclusões citoplasmáticas curvilíneas e multimembranosas nas células ganglionares, na musculatura lisa do corpo ciliar e nos músculos retos. Isto indicaria que uma das alterações mais precoces pode se dar ao nível das células ganglionares da retina e que as alterações no epitélio pigmentar da retina e nos fotorreceptores sejam ocorrências mais tardias no pro-

cesso tóxico pela cloroquina.<sup>16</sup> Por causa de sua grande afinidade pela melanina, a cloroquina pode perturbar o metabolismo do epitélio pigmentar da retina, com destruição secundária dos cones e bastonetes. Isto também pode se dar por uma ação direta da cloroquina sobre os fotorreceptores ou por oclusão dos vasos retinianos. Não foi possível induzir experimentalmente lesões retinianas pela cloroquina em coelhos<sup>5</sup> ou em ratos albinos ou pigmentados.<sup>6</sup> A tomografia de coerência óptica mostrou, neste caso, uma redução média na espessura da retina nos 6 mm centrais de 70 $\mu$  no OD e 71 $\mu$  no OE, consubstanciando uma significativa destruição de parte de seus elementos.

Parece que o fator mais importante na toxicidade ocular pela cloroquina é a dose diária<sup>(17,18)</sup>. Se a dose diária for mantida em um limiar seguro, não parece haver limite para a duração do tratamento e nem para a dose total cumulativa, não obstante a grande afinidade da cloroquina pelos tecidos pigmentados do olho e sua excreção renal lenta. Alguns autores consideram que a ocorrência de toxicidade é pouco provável se a dose diária não exceder 250 mg<sup>(17)</sup>. Contudo, mais correto é estabelecer esta dose com base no peso corporal, o que para a cloroquina é 4 mg/kg/d<sup>(19)</sup>. Para um paciente de mais baixo peso, 250 mg/d pode ser uma dose excessiva e tóxica, como, provavelmente, ocorreu neste caso. Também é necessário que se disponha de apresentações que permitam o fracionamento adequado da dose. É necessário, também, ajustar a dose para portadores de insuficiência renal. É indispensável, portanto, no manejo destes pacientes, uma estreita interação do oftalmologista com o clínico.

Não há tratamento para a retinopatia tóxica pela cloroquina. Fundamental, pois, é seu diagnóstico precoce seguido da imediata suspensão da droga. A retinopatia precoce é caracterizada por um escotoma pericentral adquirido na perimetria estática de limiar sem alterações oftalmoscópicas, em contraposição à avançada, onde há atrofia do epitélio pigmentar retiniano parafoveal<sup>(18)</sup>. Se a droga for suspensa na fase precoce, os escotomas podem ou não regredir; quando as alterações fundoscópicas são evidentes, os escotomas podem progredir a despeito da suspensão da droga<sup>(6,8,18,20)</sup>. Em uma série de pacientes observados por mais de 10 anos após a suspensão da droga, a maioria permaneceu razoavelmente estável e a gravidade da retinopatia não parece ter influenciado nesta tendência<sup>(14)</sup>. Excepcional é o relato de um caso de retinopatia avançada que começou 7 anos após interrupção do uso da cloroquina<sup>(21)</sup>. A paciente aqui apresentada tem se mantido estável nestes 2,5 anos após suspensão da droga.

Para rastreamento da retinopatia cloroquinica, a Academia Americana de Oftalmologia recomenda um exame oftalmológico completo inicialmente, com campimetria computadorizada central ou tela de Amsler, opcionalmente com teste de visão de cores, retinografia, fluoresceinografia e ERG multifocal. Pacientes de baixo risco (dose menor que 3 mg/kg e idade menor que 60 anos) somente devem ser examinados regularmente após 5 anos do início do tratamento; os de alto risco, anualmente, com os exames acima<sup>(10)</sup>.

### **ABSTRACT**

*Chloroquine phosphate is widely used for the treatment of chronic autoimmune diseases, most commonly rheumatoid arthritis, discoid or disseminated lupus erythematosus, light sensitivity eruptions as well as other dermatologic affections. Although the incidence of retinal toxicity by this drug is low even with the maximally recommended dose, its occurrence is relevant because it damages the macula with an important and irreversible visual impairment. A 44-year-old white female patient who had suffered from rheumatoid arthritis for about 19 years had been under treatment with chloroquine phosphate in the daily dose of 250 mg during two periods of 4 and 3 years, intercalated by an 8-year period of methotrexate usage. At the end of the 3-year period, a maculopathy was observed. Since then, the patient has been taking only methotrexate and prednisone. For its typical and conspicuous presentation, this case illustrates very well the findings with the most relevant examination methods that should be used to characterize it, including the optical coherence tomography.*

**Keywords:** Arthritis, rheumatoid/drug effects; Chloroquine/adverse effects; Chloroquine/toxicity; Macula lutea; Case reports

### **REFERÊNCIAS**

- Hobbs HE, Eadie SP, Somerville F. Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Br J Ophthalmol.* 1961;45(4):284-97.
- Henkind P, Rothfield NF. Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. *N Engl J Med.* 1963;269:433-9.
- Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *AMA Arch Ophthalmol.* 1957;57(3):451-3.
- Hobbs HE, Calnan CD. The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet.* 1958;1(7032):1207-9.
- Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet.* 1959;2(7101):478-80.
- Okun E, Gouras P, Bernstein H, Von Sallmann L. Chloroquine retinopathy; a report of eight cases with ERG and dark-adaptation findings. *Arch Ophthalmol.* 1963;69:59-71.
- Hart WM Jr, Burde RM, Johnston GP, Drews RC. Static perimetry in chloroquine retinopathy. Perifoveal patterns of visual field depression. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(3):377-80.
- Easterbrook M, Bernstein H. Ophthalmological monitoring of patients taking antimalarials: preferred practice patterns. *J Rheumatol.* 1997;24(7):1390-2. Comment in: *J Rheumatol.* 1998;25(5):1030-1.
- Vu BL, Easterbrook M, Hovis JK. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1799-803; discussion 1804. Comment in: *Ophthalmology.* 2001;108(2):243-4.
- 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.
- Heckenlively JR, Martin D, Levy J. Chloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(1):150-1.
- Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):794-807. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):894-5.
- Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the multifocal ERG. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):894-5. Comment on: *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):794-807.
- Brinkley JR Jr, Dubois EL, Ryan SJ. Long-term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. *Am J Ophthalmol.* 1979;88(1):1-11.
- Wetterholm DH, Winter FC. Histopathology of chloroquine retinal toxicity. *Arch Ophthalmol.* 1964;71:82-7.
- Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol.* 1972;73(2):229-35.
- Marks JS. Chloroquine retinopathy: is there a safe daily dose? *Ann Rheum Dis.* 1982;41(1):52-8.
- Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):649-56. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):935; author reply 935-6.
- Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med.* 1983;75(1A):40-5.
- Carr RE, Henkind P, Rothfield N, Siegel IM. Ocular toxicity of antimalarial drugs. Long-term follow-up. *Am J Ophthalmol.* 1968;66(4):738-44.
- Ehrenfeld M, Neshet R, Merin S. Delayed-onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1986;70(4):281-3.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Nikias Alves da Silva

Rua Júlio Vidal nº 11 - apto 1201- Anchieta

CEP30310-440 - Belo Horizonte (MG)

E-mail: nikiasa@hotmail.com