

PP04 - Avaliação dos efeitos adversos desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina, com ênfase na retinotoxicidade, em 350 doentes com lúpus eritematoso*
*Evaluation of adverse events triggered by the use of chloroquine diphosphate, emphasis on retina toxicity, in 350 patients with lupus erythematosus**

Maria Raquel Nogueira C. Ponchet¹
 Karen Krist Suni Sinahara³

Maria Aparecida C. Vilela²
 Patrícia de Freitas Dotto⁴

Resumo: FUNDAMENTOS - A ocorrência de retinopatia pela cloroquina vem diminuindo em todo o mundo, com poucos estudos brasileiros sobre o problema.

OBJETIVOS - Avaliar a ocorrência dos efeitos adversos com o uso de 250mg/d de difosfato de cloroquina em 350 pacientes com lúpus eritematoso.

MÉTODOS - Foram revisados os prontuários e analisadas a relação entre efeitos adversos e a dose diária/peso; a idade e o diagnóstico clínico; e a periodicidade do controle oftalmológico.

RESULTADOS - 35,7% de efeitos adversos: alterações oculares (17,4%): pigmentação retiniana sugestiva de retinopatia antimalárica (12%), depósitos corneanos (3,1%), cefaléia (2,9%) e sintomas visuais agudos (2,3%), gastrointestinais (10%), dermatológicos (3,4%), neuromusculares (1,7%) e psiquiátricos (0,3%). Retinopatia antimalárica confirmada (2,6%). Não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de efeitos adversos e alterações retinianas com a dose diária por peso nem com o tipo clínico de lúpus eritematoso. Alterações retinianas foram estatisticamente significativas ($p=0.004$) nos pacientes acima de 50 anos. Controle oftalmológico com intervalo médio de 10,5 meses.

CONCLUSÕES - A retinopatia antimalárica ocorreu em 2,6% dos pacientes. O controle oftalmológico exigiu maior cuidado nos pacientes acima de 50 anos pela dificuldade entre a diferenciação das alterações iniciais da retinopatia antimalárica e da degeneração macular senil.

Palavras-chave: Cloroquina /efeitos adversos; Degeneração macular/induzido quimicamente; Lupus eritematoso cutâneo/terapia

Abstract: BACKGROUND - The occurrence of antimalarial retinopathy is reducing all over the world, but are few brazilian studies.

OBJECTIVES - Analysis of the occurrence of adverse effects, triggered by use of 250mg/d of chloroquine diphosphate in 350 patients with for lupus erythematosus.

METHODS - Review of clinical records and analysis between adverse effects and the daily dose per kg, age and the differents types of lupus erythematosus; and the periodicity of ophthalmologic screening.

RESULTS - 35,7% of adverse effects, ocular toxicity (17,4%): retinal pigmentation suggestive of antimalarial retinopathy (12%), corneal deposits (3,1%) and acute visual symptoms(2,3%); gastrointestinal (10%), cutaneous (3,4%), headache (2,9%), neuromuscular (1,7%) and psychiatric (0,3%). Antimalarial retinopathy confirmed in 2,6%. No statistically significant association between occurrence of adverse effects and retinotoxicity with the daily dose per kg and the type of lupus erythematosus. Retinotoxicity was statistically significant ($p=0,004$) in patients over 50 years. Ophthalmologic screening was conducted on average after 10,5 months.

CONCLUSIONS - Antimalarial retinopathy occurred in 2,6% of the patients. Ophthalmologic screening had to be more careful in patients over 50 years because the difficulty to differentiate between initial antimalarial retinopathy and senile macular degeneration.

Keywords: Chloroquine/adverse effects; Macular degeneration/ chemically induced; lupus erythematosus, cutaneous/therapy

¹ Trabalho realizado no ambulatório de colagenoses da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP São Paulo (SP), Brasil.

² Mestranda em dermatologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP - São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora doutora orientadora do Mestrado em Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Estagiária do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HC-FMUSP São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Doutoranda de Oftalmologia, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

As drogas antimaláricas, cloroquina e hidroxicloroquina, têm sido usadas há décadas no tratamento do lúpus eritematoso com bons resultados terapêuticos, muito embora haja preocupação com a potencial toxicidade ocular dessas medicações, particularmente da cloroquina.¹ A hidroxicloroquina possui menor associação com a retinopatia e é o antimalárico de escolha para o tratamento das doenças reumatológicas, apesar de não ser utilizada nos hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, que fazem uso do difosfato de cloroquina (DFCQ), de custo significativamente menor.^{2,3}

As primeiras descrições de retinopatia antimalárica foram feitas por Hobbs et al., em 1959,⁴ e, desde então, centenas de casos foram descritos principalmente associados ao uso de doses diárias altas de antimaláricos, variando entre 500 e 750mg/d de cloroquina^{5,6} e 800 a 1.600mg/d de hidroxicloroquina.⁷

Estudos recentes demonstraram diminuição da frequência da retinopatia antimalárica,⁸ consequência do emprego atual de doses de antimaláricos inferiores às anteriormente utilizadas.

Atualmente, na tentativa de prevenir a retinotoxicidade dos antimaláricos, recomendam-se doses de até três a 4mg/kg/dia de difosfato de cloroquina e de até 6,5mg/kg/d de hidroxicloroquina, com controle oftalmológico anual; ainda não há consenso, porém, quanto aos critérios diagnósticos para a retinopatia.⁹⁻¹¹ Considera-se que, além da dose diária, outros fatores têm influência sobre a retinopatia, como a idade e a presença de nefropatia ou hepatopatia, que comprometam a metabolização das drogas.⁸

Vários testes oftalmológicos têm sido empregados para o diagnóstico da retinopatia, sendo os mais utilizados a fundoscopia retiniana, campimetria computadorizada (Humphrey ou Octopus) e a angiografia por fluorescência.⁸

Além da retinotoxicidade, os antimaláricos estão associados a outros efeitos adversos; entretanto, a maioria é reversível com a redução da dose ou suspensão do tratamento;¹ entre 10% e 18% dos doentes, porém, necessitam suspender o tratamento devido a reações adversas intoleráveis.¹²

As alterações do trato gastrointestinal, como anorexia, cólicas, náuseas e diarreia, são as queixas mais frequentes.¹ Podem ocorrer alterações dermatológicas, como prurido, alterações pigmentares da pele e mucosas, fotossensibilidade, penfigóide bolhoso, urticária, eritema pigmentar fixo, eritema anular centrífugo, eritrodermia, erupção liquenóide e exacerbação da psoríase. Alterações neuromusculares podem surgir no início do tratamento, com fadiga e mialgia, simulando um quadro gripal e tendendo a

desaparecer dentro de poucas semanas a despeito da manutenção da terapêutica.¹ Raramente (cerca de 1% dos pacientes) ocorrem miopatia e neuropatia sensitivo-motora (em porcentagem menor ainda). Os sintomas neurológicos mais frequentes são cefaléia, insônia, nervosismo e irritabilidade, geralmente reversíveis.¹³ De forma mais rara foram descritas convulsões tônico-clônicas, quadros depressivos e psicose.¹⁴ Alterações hematológicas são extremamente raras e restringem-se a relatos isolados de casos de agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e granulocitose tóxica reversíveis nos leucócitos. Reações cardiológicas também são raras, podendo ocorrer, isolada ou simultaneamente, distúrbios de condução com bloqueio de ramo ou bloqueio cardíaco completo e hipertrofia biventricular e insuficiência cardíaca com o tratamento a longo prazo.¹⁵

Há um relato isolado de malformação fetal associada ao uso da cloroquina durante a gestação;¹⁶ porém, posteriormente, vários autores demonstraram a segurança de seu uso durante a gravidez.^{15,17,18}

PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionados, no período de janeiro de 2002 a julho de 2003, 350 pacientes acometidos de lúpus eritematoso que fizeram ou estavam em uso de difosfato de cloroquina e em seguida acompanhados no ambulatório de colagenoses da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP. Foi realizado estudo retrospectivo mediante a revisão de seus prontuários, que eram datados de 1980 a 2003.

Os doentes foram classificados como portadores de lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC), lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) e lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) de acordo com a classificação de Gilliam.¹⁹ Os doentes que apresentavam lesões cutâneas de LECC, LECSA e LECA, e que preencheram os critérios da American College of Rheumatology²⁰ para lúpus eritematoso sistêmico (LES) foram agrupados como LES.

O acompanhamento oftalmológico foi realizado no Departamento de Oftalmologia do HC-FMUSP por indicação do dermatologista responsável pelo paciente, sendo sempre mencionado o fato de ele estar em uso de DFCQ. Os exames oftalmológicos realizados ficaram a critério do oftalmologista.

Os pacientes que apresentaram alterações retinianas sugestivas de retinopatia antimalárica, diagnosticadas durante o período da realização do estudo, foram reavaliados por dois oftalmologistas, realizando-se exame de fundo de olho, campimetria computadorizada Humphrey,²⁻¹⁰ com mira vermelha, e estudo eletrofisiológico, incluindo eletrooculograma e eletrorretinograma com aparelho Nicolet.

O teste do qui-quadrado foi aplicado para relacionar os efeitos adversos e as alterações retinianas com a dose diária de difosfato de cloroquina por peso, a idade e o diagnóstico clínico dos pacientes, que foram então reunidos em quatro grupos de acordo com a dose diária de DFCQ por peso: doses inferiores a 3mg/kg/d; entre três e 3,5mg/kg/d; entre 3,51 e 4mg/kg/d; e acima de 4mg/kg/d. Quanto à idade, os pacientes formaram dois grupos: acima e abaixo de 50 anos; e, quanto ao diagnóstico clínico, três, reunido portadores de LECC, LECSA e LES.

Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p menores ou iguais a 0,05 ($p < 0,05$), indicando a presença de associação entre as variáveis estudadas.

RESULTADOS

O grupo estudado constitui-se de 314 mulheres (90%) e 36 homens (10%). A idade variou entre cinco e 81 anos, com idade média de 42 anos (desvio padrão (dp) = 12 anos). O gráfico 1 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico clínico. O tratamento consistiu no uso de 250mg/d de DFCQ, com exceção de duas crianças, de cinco e nove anos, que receberam 125mg/d, 3mg/kg/d e 3,5mg/kg/d, respectivamente. A distribuição segundo a dose diária de DFCQ por quilo/dia encontra-se no gráfico 2. A duração do tratamento variou entre 12 e 240 meses, com média de 37,8 meses (dp = 30,2 meses).

O controle oftalmológico foi realizado com a periodicidade mínima de quatro meses e máxima de 24 meses, com média de 10,5 meses (dp = 3,4 meses).

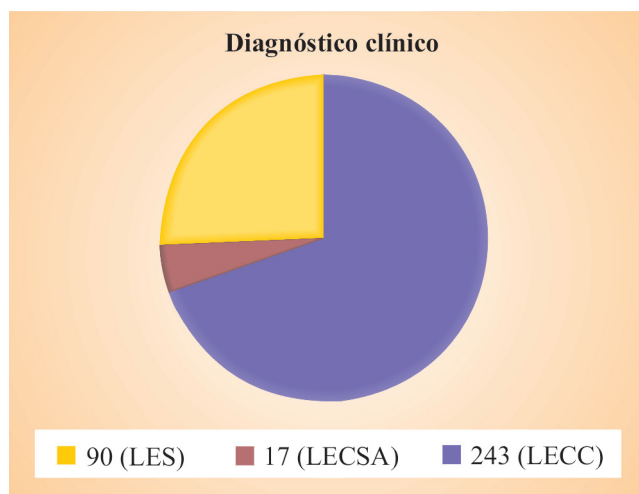
As reações adversas ocorreram em 125 pacientes (35,7%), tendo 80 (22,9%) necessitado suspender o tratamento (Tabela 1).

Na vigência das alterações retinianas, suspendeu-se a medicação, e os pacientes foram encaminhados para exames oftalmológicos complementares. Após a reavaliação oftalmológica, os 42 pacientes foram reunidos em grupos de retinopatia antimalárica confirmada (nove casos) e retinopatia antimalárica não confirmada (33 casos), conforme indicado na figura 1. A confirmação diagnóstica da retinopatia antimalárica foi dada quando observada persistência das alterações de pigmentação no fundo de olho (Figura 2) após a suspensão do DFCQ, associada ou não a alterações no campo visual e nos estudos eletrofisiológicos, demonstrando o caráter irreversível da retinopatia antimalárica. A retinopatia antimalárica não foi confirmada quando, após a suspensão do DFCQ, a reavaliação oftalmológica demonstrou que as alterações oculares haviam regredido ou os doentes tiveram novo diagnóstico.

A dose de DFCQ no grupo com retinopatia antimalárica confirmada variou entre 3,47 e 4,90mg/kg/d, com média de 3,98mg/kg/d (dp = 0,45mg/kg/d), a duração do tratamento diário, entre 12 e 180 meses, com média de 49,3 meses (dp = 51,8 meses), e a idade, entre 24 e 57 anos, com média de 46,6 anos (dp = 10,3 anos) (Quadro 1).

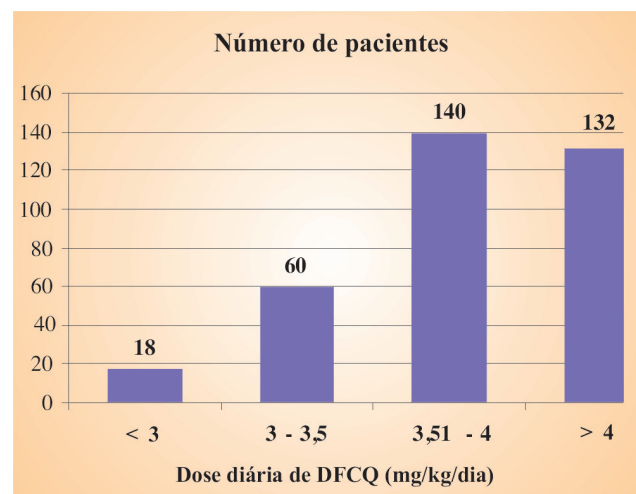
Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre a dose diária de DFCQ por peso e a ocorrência de efeitos adversos ($p = 0,388$) e alterações retinianas ($p = 0,351$) (Tabela 2). Na avaliação

GRÁFICO 1: Diagnóstico clínico dos 350 doentes de lúpus eritematoso estudados



LECC = lúpus eritematoso cutâneo crônico
LECSA = lúpus eritematoso cutâneo subagudo
LES = lúpus eritematoso sistêmico

GRÁFICO 2: Distribuição dos 350 doentes conforme dose diária de difosfato de cloroquina por peso



Dose diária média = 3,88mg/kg/dia
Dose mínima = 2,7mg/kg/dia
Dose máxima = 6,9mg/kg/dia
Desvio padrão = 0,56

TABELA 1: Reações adversas associadas ao uso de 250mg/d de difosfato de cloroquina nos 350 doentes estudados

| Reações Adversas | Número | % | Suspensão do TTO | % |
|-----------------------------|--------|------|------------------|------|
| Total de doentes estudados | 350 | | 350 | |
| Dermatológicas | 12 | 3,4 | 8 | 2,3 |
| erupção papuloeritematosa | 3 | 0,8 | 3 | 0,8 |
| urticária | 2 | 0,6 | 2 | 0,6 |
| eritrodermia | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| fotossensibilização | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| pigmentação cutânea | 4 | 1,1 | – | – |
| exacerbação de psoríase | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| Oculares | 61 | 17,4 | 50 | 14,3 |
| sintomas visuais agudos | 8 | 2,3 | 8 | 2,3 |
| depósitos corneanos | 11 | 3,1 | – | – |
| alterações retinianas* | 42* | 12 | 42 | 12 |
| Gastrointestinais | 35 | 10 | 15 | 4,3 |
| náusea/vômitos | 13 | 3,7 | | |
| diarréia | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| epigastria | 21 | 6 | 14 | 4 |
| Sintomas neuromusculares | 6 | 1,7 | 4 | 1,1 |
| quadro gripal-símile | 4 | 1,1 | 2 | 0,5 |
| miopatia | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| neuropatia | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| Cefaléia | 10 | 2,9 | 2 | 0,6 |
| Sintomas neuropsiquiátricos | 1 | 0,3 | 1 | 0,3 |
| Total | 125 | 35,7 | 80 | 22,9 |

* Apenas nove casos com diagnóstico confirmado de retinopatia antimalárica

da associação entre a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada e a dose diária de DFCQ por peso, nenhum teste estatístico pôde ser aplicado devido ao pequeno número de casos na categoria < 3mg/kg/dia (Tabela 2).

Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre a idade e a ocorrência de efeitos adversos ($p = 0,073$) e os casos de retinopatia anti-

malárica confirmada ($p=0,740$) (Tabela 3), mas sim ($p = 0,004$) entre a ocorrência de alterações retinianas e a idade dos doentes (Tabela 3).

Também não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o diagnóstico clínico e a ocorrência de efeitos adversos ($p = 0,603$) e alterações retinianas ($p = 0,751$) (Tabela 4). Na avaliação da associação entre a ocorrência de retinopatia anti-

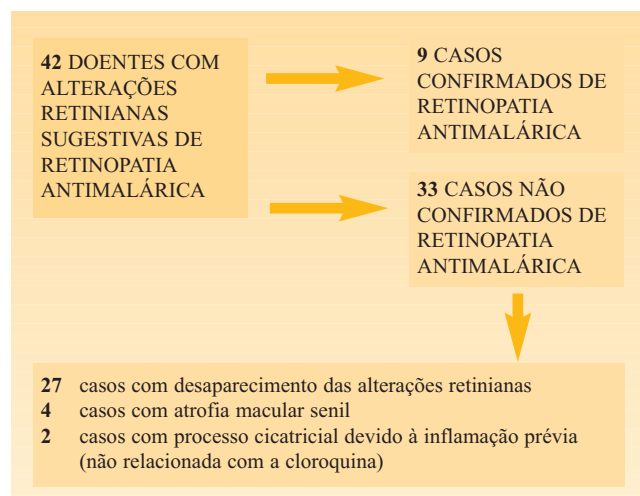


FIGURA 1: Evolução dos 42 doentes com alterações retinianas sugestivas de retinopatia antimalárica



FIGURA 2: Aumento da pigmentação da mácula no olho esquerdo de doente em tratamento com difosfato de cloroquina

QUADRO 1: Descrição dos nove casos confirmados de retinopatia antimalárica

| Idade (anos) | Sexo | Diag. | Dose/kg/d | Duração do TTO | Sintomas | Campimetria Comp. | EOG /ERG |
|--------------|------|-------|-----------|----------------|------------------------------|-------------------|--------------------|
| 56 | M | LECC | 3,84 | 2 anos | - | ... | resposta subnormal |
| 48 | F | LES | 4,09 | 2 anos | - | alterada | ... |
| 45 | F | LECC | 3,47 | 3 anos | fotofobia turvação visual | ... | ... |
| 40 | M | LECC | 4,23 | 3 anos | fotofobia turvação visual | alterada | ... |
| 45 | F | LECC | 3,73 | 3 anos | - | ... | resposta subnormal |
| 56 | F | LECC | 3,84 | 15 anos | - | alterada | ... |
| 48 | F | LECC | 4,90 | 2 anos | escotomas | alterada | ... |
| 57 | F | LES | 4,23 | 6 anos | - | ... | ... |
| 24 | M | LES | 3,47 | 1 ano | - | ... | ... |

DIAG. = diagnóstico

LECC = lúpus eritematoso cutâneo crônico

EOG = eletrooculograma

- = sintoma ausente

CAMPIMETRIA COMP.= campimetria computadorizada

LES = lúpus eritematoso sistêmico

ERG = eletrorretinograma

... = exames não realizados

malárica confirmada e o diagnóstico clínico, nenhum teste estatístico pôde ser aplicado devido ao pequeno número de casos de LECSA (Tabela 4).

Nove pacientes sofreram exposição ao DFCQ durante o primeiro trimestre gestacional por período variável de um a quatro meses, média de 2,6 meses, não ocorrendo casos de malformação fetal.

DISCUSSÃO

Estudos iniciais sugeriam que a retinopatia desencadeada pela cloroquina estaria relacionada

com a dose total utilizada e com a duração do tratamento.²¹ Entretanto, estudos posteriores demonstraram que o risco de retinopatia torna-se mínimo, entre 0,3 e 2,4%, quando a dose diária não excede 250mg/d de cloroquina, sendo preferencialmente recomendado o uso de doses de cloroquina inferiores a 4mg/kg/d e de hidroxicloroquina inferiores a 6,5mg/kg/d^{8,9,12,22} (Tabela 5).

Neste estudo, a ocorrência de efeitos adversos com o uso de 250mg/d de DFCQ foi discretamente superior à descrita na literatura com o uso da dosa-

TABELA 2: Relação entre a ocorrência de efeitos adversos, alterações retinianas e retinopatia antimalárica confirmada com a dose diária de difosfato de cloroquina por peso

| Efeitos adversos* | DOSE (mg/kg/dia) de difosfato de cloroquina | | | |
|------------------------------------|---|----------------|----------------|------------|
| | < 3 | entre 3 e 3,50 | entre 3,51 e 4 | > 4 |
| Efeitos adversos* | | | | |
| Ausentes | 11 (61,1) | 42 (70) | 83 (59,3) | 89 (67,4) |
| Presentes | 7 (38,9) | 18 (30) | 57 (40,7) | 43 (32,6) |
| Total | 18 (100) | 60 (100) | 140 (100) | 132 (100) |
| Alterações retinianas** | | | | |
| Ausentes | 17 (94,4) | 49 (81,7) | 124 (88,6) | 118 (89,4) |
| Presentes | 1 (5,6) | 11 (18,3) | 16 (11,4) | 14 (10,6) |
| Total | 18 (100) | 60 (100) | 140 (100) | 132 (100) |
| Retinopatia antimalárica*** | | | | |
| Não confirmada | 1 (100) | 9 (81,8) | 13 (81,3) | 10 (71,4) |
| Confirmada | | 2 (18,2) | 3 (18,8) | 4 (28,6) |
| Total | 1 (100) | 11 (100) | 16 (100) | 14 (100) |

* Teste do Qui-quadrado: p = 0,388

** Teste do Qui-quadrado: p = 0,351

*** Não pôde ser aplicado o teste do quiquadrado

TABELA 3: Relação entre a ocorrência de efeitos adversos, alterações retinianas e retinopatia antimalárica confirmada com a idade dos pacientes

| | Idade (anos) | |
|------------------------------------|--------------|-----------|
| | ≤ 50 | > 50 |
| Efeitos adversos* | | |
| Ausentes | 184 (66,7) | 41 (55,4) |
| Presentes | 92 (33,3) | 33 (44,6) |
| Total | 276 (100) | 74 (100) |
| Alterações retinianas** | | |
| Ausentes | 250 (90,6) | 58 (78,4) |
| Presentes | 26 (9,4) | 16 (21,6) |
| Total | 276 (100) | 74 (100) |
| Retinopatia antimalárica*** | | |
| Não confirmada | 20 (76,9) | 13 (81,3) |
| Confirmada | 6 (23,1) | 3 (18,8) |
| Total | 26 (100) | 16 (100) |

* Teste do Qui-quadrado: p = 0,073

** Teste do Qui-quadrado: p = 0,004*

*** Teste do Qui-quadrado: p = 0,740

gem habitual,¹² fato decorrente da detecção de um maior número de alterações oftalmológicas (12%); entretanto, a ocorrência de retinopatia antimalárica confirmada foi baixa (2,6%), o que está de acordo com os dados da revisão da literatura.

Ainda não há uma padronização de critérios diagnósticos para a confirmação da retinopatia antimalárica.⁸ O quadro característico consiste numa área central de pigmentação da mácula circundada por zona de despigmentação rodeada por halo pigmentado,²³ denominada *bull eye*, quadro quase sempre bila-

teral. Esse estágio é tardio, irreversível e pode ocasionar perda visual permanente.²⁴ O maior problema na avaliação dos pacientes em tratamento antimalárico consiste na detecção de alterações precoces. Na fase precoce, geralmente assintomática, observa-se apenas uma pigmentação granular do epitélio pigmentar retiniano com ou sem perda do reflexo foveal, reversível com a suspensão do tratamento.⁶ Esse estágio foi chamado de fase pré-maculopatia por Percival e Behrman, em 1969.²⁵ Muitos autores consideram essas alterações precoces insuficientes para confirmação diagnóstica de retinopatia antimalárica.^{10,11}

Bernstein¹⁰ sugere que não se deve indicar a suspensão do antimalárico mesmo após a identificação de alterações de pigmentação da mácula. Preferencialmente, o doente deve ser reencaminhado para avaliação oftalmológica especializada para confirmação da toxicidade. Vários autores relatam o achado de alterações de pigmentação retiniana num exame e o achado de mácula normal numa nova avaliação, após algumas semanas.^{13,26} Ressalta-se a tendência dos oftalmologistas a diagnosticar qualquer lesão sugestiva em indivíduos em tratamento antimalárico como sendo toxicidade pela droga, gerando muitas vezes suspensões desnecessárias da medicação. Tal fato foi também observado no presente estudo, em que 33/350 doentes (9,4%) suspenderam o DFCQ por alterações de pigmentação retiniana não confirmadas posteriormente como retinopatia antimalárica.

Deve-se ressaltar ainda que alterações de pigmentação da retina, semelhantes às encontradas com o uso de antimaláricos, são descritas em indivíduos entre 50 e 60 anos em consequência de atrofia macular senil, em doentes com vasculite retiniana decor-

TABELA 4: Relação entre a ocorrência de efeitos adversos, alterações retinianas e retinopatia antimalárica com o diagnóstico clínico dos pacientes

| | Diagnóstico | | |
|------------------------------------|-------------|------------|------------|
| | LECC | LECSA | LES |
| Efeitos adversos* | | | |
| Ausentes | 158 (65) | 9 (52,9) | 58 (64,4) |
| Presentes | 85 (35) | 8 (47,1) | 32 (35,6) |
| Total | 243 (100) | 17 (100) | 90 (100) |
| Alterações retinianas** | | | |
| Ausentes | 214 (88,1%) | 15 (88,2%) | 79 (87,8%) |
| Presentes | 29 (11,9%) | 2 (11,8%) | 11 (12,2%) |
| Total | 243 (100%) | 17 (100%) | 90 (100%) |
| Retinopatia antimalárica*** | | | |
| Não confirmada | 23 (79,3) | 2 (100) | 8 (72,7) |
| Confirmada | 6 (20,7) | 3 (27,3) | |
| Total | 29 (100) | 2 (100) | 11 (100) |

* Teste do Qui-quadrado: p = 0,603

** Teste do Qui-quadrado: p = 0,751

*** Não pôde ser aplicado o teste do quiquadrado

TABELA 5: Comparação dos achados de retinopatia antimalárica deste estudo com os encontrados na literatura

| Autor | Total de doentes estudados | Dose de cloroquina | Retinopatia antimalárica |
|---|----------------------------|--------------------|--------------------------|
| Presente estudo 2004 | 350 | 250mg/d | 9 (2,6%) 12% alt. do EPR |
| Ikehara et al. 2001 ²² | 165 | 250mg/d | 4 (2,4%) |
| Avina-Zubieta et al. 1998 ¹² | 541 | 250mg/d | 2 (0,3%) |
| Finbloom et al. 1985 ⁵ | 31 | 250 a 500mg/d | 6 (19%) |
| Elman et al. 1976 ³⁰ | 270 | 250mg/d | 1 (0,4%) 25% alt. do EPR |
| Henkind et al. 1964 ⁶ | 39 | 500mg/d | 12 (30%) |

Alt. do EPR = alterações do epitélio pigmentar retiniano

rente do LES e em doentes com artrite reumatóide que nunca receberam antimaláricos.^{27,28} A atrofia macular senil inicia-se após os 50 anos e pode ser observada em até 30% de indivíduos saudáveis após os 65 anos de idade.²⁹

Em nosso estudo, as alterações retinianas mostraram diferença estatisticamente significativa nos pacientes acima de 50 anos, provavelmente decorrente da dificuldade na distinção entre alterações de pigmentação retiniana iniciais provocadas pelo uso de antimaláricos e alterações inerentes ao processo de envelhecimento, conforme descrito por Scherbel et al.²⁶

Elman et al.,³⁰ estudando 270 pacientes com artrite reumatóide em uso de cloroquina, encontraram alterações de pigmentação da mácula em 25% dos pacientes, com frequência aumentada nos indivíduos acima de 50 anos, demonstrando que o controle nesses pacientes é mais difícil. Os autores diagnosticaram apenas um caso de retinopatia antimalárica (0,4%), com lesão tipo *bull eye*, e não consideraram as alterações maculares contraindicação para o uso da cloroquina.

CONCLUSÕES

A ocorrência de efeitos adversos com o uso de 250mg/d de difosfato de cloroquina para o tratamento do lúpus eritematoso nos 350 doentes estudados foi de 35,7%, tendo-se manifestado, em ordem decrescente, alterações oculares, gastrointestinais, dermatológicas, neuromusculares e psiquiátricas. Não foram verificadas alterações cardiológicas e hematológicas. A retinopatia antimalárica ocorreu em 2,6% dos pacientes, não ocorrendo casos de lesão ocular avançada do tipo *bull eye*. Houve valorização de alterações retinianas mínimas e inespecíficas, gerando indicações desnecessárias para a suspensão da droga em 9,4% dos pacientes. O controle oftalmológico anual foi eficaz no acompanhamento, e em pacientes acima de 50 anos houve um número maior, estatisticamente significativo, de alterações retinianas, exigindo mais cuidado no seguimento oftalmológico nessa faixa etária, pela dificuldade em diferenciar alterações precoces da retinopatia antimalárica daquelas decorrentes da atrofia macular senil. □

REFERÊNCIAS

1. Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:243-63.
2. Meinão IM, Sato EI, Andrade LEC, Ferraz MB, Atra E. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5:237-41.
3. Easterbrook M. An ophthalmological view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *J Rheumatol.* 1999;26:1866-8.
4. Hobbs HE, Sorsby A, Friedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet.* 1959;2:478-80.
5. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol.* 1985;12:692-4.
6. Henkind P, Carr RE, Siegel IM. Early chloroquine retinopathy. Clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol.* 1964;71:157-65.
7. Dubois EL, Shearer RV. Ocular changes induced by long-term hydroxychloroquine (plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol.* 1967;64:245-52.
8. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Am Acad Ophthalmol.* 2002;109:1377-82.
9. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med.* 1983;18:40-5.
10. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine sulfate (plaquenil). *South Med J.* 1992;85:274-9.
11. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin.* 1999;39:49-57.
12. Aviña-Zubieta JA, Rodriguez GG, Newman S, Almazor MES, Russell AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57:582-7.
13. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997;36:799-805.
14. Rockwell DA. Psychiatric complications with chloroquine and quinacrine. *Am J Psychiatry.* 1968;124:1257-60.
15. Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial Drug Toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004;27:25-61.
16. Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol.* 1964;80:407-12.
17. Klinger G, Morad Y. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hidroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet.* 2001;358:813-4.
18. Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KAM, Bertola C, Pedalini MEB, Lorenzi MC, et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus.* 2004;13:223-7.
19. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus - A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6:84-95.
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271 - 7.
21. Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol.* 1967;92:1-71.
22. Ikehara W, Andrade MS, Latorre LC, Zerbini CAF. Retinopatia em pacientes usando difosfato de cloroquina na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2001;41:53-8.
23. Smith JL. Chloroquine macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1962;68:186-70.
24. Portnov JZ, Callen JP. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hydroxychloroquine therapy. *Int J Dermatol.* 1983;22:273-8.
25. Percival SPB, Behrman J. Ophthalmological safety of chloroquine. *Br J Ophthalmol.* 1969;53:101-9.
26. Isaacson D, Elgart M, Turner ML. Antimalarials in dermatology. *Int J Dermatol.* 1982;21:379-95.
27. Scherbel AL, Mackenzie A, Nousek JE, Atdjian M. Ocular lesions in rheumatoid arthritis and related disorders with particular reference to retinopathy: A study of 741 patients treated with and without chloroquine drugs. *N Engl J Med.* 1965;273:360-6.
28. Koranda FC. Antimalarials. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:650-5.
29. Kornzweig AL. The eye in old age. Diseases of the macula: a clinic pathologic study. *Am J Ophthalmol.* 1965;60:835-43.
30. Elman A, Gullbergr R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1976;5:161-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Maria Raquel Nogueira Cavalcante Ponchet
Rua Pedroso Alvarenga, 810 / 102 - Itaim Bibi
04531-002 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3167-4192
E-mail: raquelponchet@hotmail.com