

# Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados

## Ocular complications of chloroquine and derivatives therapy

AUGUSTO CÉZAR LACAVA

### RESUMO

**Introdução:** Os derivados das 4-aminoquinolonas vêm sendo utilizados desde sua industrialização na terapêutica da malária, das doenças reumatológicas e dermatológicas. Essas drogas apresentam reações adversas sistêmicas e oculares. As reações adversas sistêmicas afetam o sistema gastrointestinal, sistema nervoso, sistema muscular esquelético e a pele, e as oculares são: fotofobia, córnea verticilata, poliose, catarata, paralisia dos músculos extraoculares, uveíte anterior, maculopatia tóxica, neurite óptica.

**Objetivo:** Revisão bibliográfica das complicações do uso de cloroquina e derivados. Analisar evolução e estágio atual da propepêutica. Sugerir conduta prática no mapeamento precoce dos sinais de toxicidade.

**Métodos:** Revisão bibliográfica através da pesquisa no banco de dados MEDLINE, PUBMED, LILACS e SciELO.

**Discussão:** São descritos todos os exames que podem ser utilizados para mapeamento das reações adversas oculares, tais quais: exame oftalmológico completo, com ênfase na biomicroscopia e oftalmoscopia binocular indireta, campo visual computadorizado, tela de Amsler, visão de cores, exames eletrofisiológicos, polarimetria e tomografia de coerência óptica. É feita a descrição do quadro de maculopatia enfocando epidemiologia, fatores de risco, histopatologia e propepêutica. É descrita a estrutura química e as diferenças entre os derivados das 4-aminoquinolonas.

**Conclusão:** Todo paciente em uso de cloroquina e seus derivados devem ser acompanhados e documentados desde seu início e até atingir a dose cumulativa acima de 100 gramas. Quanto maior a dose cumulativa, maior deve ser a nossa preocupação com o seguimento desse paciente.

**Descritores:** Maculopatia/induzido quimicamente; Cloroquina/efeitos adversos; Hidroxicloroquina/efeitos adversos; Eletroretinograma

### ABSTRACT

**Introduction:** Byproducts of 4-aminoquinolones are being used since its industrialization in the treatment of malaria, rheumatic and dermatologic diseases. These drugs present systemic and ocular adverse events. Systemic adverse reactions affect the gastrointestinal, nervous and skeletal muscular systems and the skin. Ocular adverse reactions are: photophobia, cornea verticillata, poliosis, cataract, extraocular muscle palsy, anterior uveitis, toxic maculopathy and optical neuritis.

**Purpose:** Bibliography review of complications due to the use of chloroquine and its derivatives. To analyze the current practice and propepêutics' evolution. To suggest practical managements for early toxicity signs.

**Methods:** Bibliographic review through research on MEDLINE, PUBMED, LILACS and SciELO database.

**Discussion:** All exams that can be used to screen ocular adverse reactions are described, such as: complete ophthalmologic exam, with emphasis on biomicroscopy and indirect binocular ophthalmoscopy, computerized visual field, Amsler grid testing and color vision testing, electrophysiological exams, polarimetry and optical coherence tomography. A description of maculopathy is presented, focusing on epidemiology, risk factors, histopathology and propepêutics. Chemical structure and the differences between 4-aminoquinolone derivatives are described.

**Conclusion:** All patients using chloroquine and its derivatives must be followed-up and documented since the beginning of the therapy until they reach a cumulative dose above 100 grams. The higher the cumulative dose, the more we must be concerned with patient follow-up.

**Keywords:** Maculopathy chemically induced; Chloroquine/adverse effects; Hydroxichloroquine/adverse effects; Electroretinogram

### INTRODUÇÃO

Com o aparecimento da toxicidade retiniana, inúmeros pesquisadores começaram a desenvolver esforços para diagnosticar os fatores de risco e métodos para detectar precocemente essa doença.

O que nos motivou realizar esta pesquisa bibliográfica foi a falta de consenso em quase todos os tópicos referentes à toxicidade retiniana. O nosso objetivo foi tentar estabelecer um protocolo para a utilização do oftalmologista.

### OBJETIVO

Revisão bibliográfica por meio de pesquisa nos bancos de dados MEDLINE, PUBMED, LILACS e SciELO com o objetivo de

analisar a evolução e o estágio atual da propepêutica e sugerir uma conduta prática quanto ao mapeamento precoce do aparecimento desta intercorrência.

### CLOROQUINA E DERIVADOS E SUAS COMPLICAÇÕES

#### ESTRUTURA QUÍMICA E FARMACOLÓGICA

A cloroquina e a hidroxicloroquina são compostos aromáticos das 4-aminoquinolonas. Devido a seus efeitos benéficos, os antimaláricos têm sido amplamente utilizados no tratamento do lupus eritematoso sistêmico. Uma vez estabelecido o diagnóstico, há tendência de utilizá-los de forma contínua e crônica na prática reumatológica.

Essas drogas são totalmente absorvidas pelo trato gastrointestinal. Atingem o pico de concentração plasmática entre 2 e 8 horas e o equilíbrio dos níveis plasmáticos é encontrado com quatro semanas de uso da cloroquina e com seis meses para a hidroxicloroquina<sup>(1)</sup>. São eliminadas lentamente pelo rim (3-6 meses), mas cerca de 15 a 30% da cloroquina é oxidada no fígado em metabólitos inativos e, então, eliminadas. Há relato de achados de traços de cloroquina no plasma, eritrócitos e urina em indivíduos com retinopatia, após cinco anos de interrupção da droga<sup>(2)</sup>.

Trabalho realizado no Instituto Internacional de Ciências Sociais e na Oftalmologia Clínica Cirúrgica - São Paulo (SP), Brasil.

Médico, Divisão de Ciências da Saúde, Instituto Internacional de Ciências Sociais - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Augusto Cezar Lacava. Rua Agostinho Gomes, 2.905 - São Paulo (SP) - CEP 04206-001 - E-mail: oftalmologiaclinica@terra.com.br

Recebido para publicação em 24.04.2009

Última versão recebida em 27.04.2010

Aprovação em 19.05.2010

Podem se acumular no fígado, baço, pulmões, rins, olhos, pele, glândulas adrenais e pituitária e quando utilizadas por mulheres grávidas atravessam a placenta e estão presentes no leite materno em menos de 1% da dose oral diária administrada<sup>(1)</sup>.

## EFEITOS ADVERSOS SISTÊMICOS

A cloroquina e a hidroxiclороquina podem apresentar reações adversas no: trato gastrointestinal, sistema hematológico, neurológico, neuromuscular, dermatológico e cardiológico<sup>(1,3)</sup>.

As alterações gastrointestinais são anorexia, cólicas, náuseas e diarreias.

As hematológicas podem ser: agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e granulações tóxicas reversíveis nos leucócitos. A amodiaquina foi retirada do mercado devido à alta incidência de agranulocitose.

As neurológicas<sup>(4-5)</sup> caracterizam-se por: cefaléia, insônia, nervosismo, irritabilidade as quais desaparecem após as primeiras semanas de uso do medicamento. São menos frequentes convulsões tônico-clônicas, quadros depressivos e psicose.

As neuromusculares podem ser: fadiga, mialgia simulando quadro gripal, miopatia e neuropatia sensitivomotora.

As cardiológicas<sup>(6)</sup> podem ser isoladas ou simultâneas e caracterizam-se por distúrbios de condução com bloqueio de ramo, hipertrofia biventricular e insuficiência cardíaca.

As dermatológicas são: prurido, alterações pigmentares da pele e mucosas, fotossensibilidade, penfigoide bolhosa, eritema pigmentar fixo, eritema anular, eritrodermia, erupção liquenóide e exacerbação da psoríase.

As alterações mais comuns são as do trato gastrointestinal e dermatológicas, enquanto as hematológicas e cardiológicas são raras.

Em um trabalho realizado no ambulatório de colagenoses da divisão de dermatologia do Hospital das Clínicas-SP<sup>(3)</sup>, em que foram avaliados 350 pacientes portadores de lupus e tratados com difosfato de cloroquina, observou-se 35,7% de reações adversas, sendo que 22,9% deles necessitaram suspender o tratamento.

As reações adversas mais comuns foram: alterações oculares (17%); gastrointestinais (10%); dermatológicas (3,4%); neuromusculares (1,7%) e alterações psiquiátricas (0,3%).

## EFEITOS ADVERSOS OCULARES

### EPIDEMIOLOGIA

A toxicidade retiniana aos derivados com 4-aminoquinolonas tem sido reportada entre 0,5 e 3,5% nos pacientes sob uso de doses terapêuticas de hidroxiclороquina e 10-25% nos pacientes em uso de cloroquina<sup>(3,7-8)</sup>.

A Academia Americana de Oftalmologia, por meio de revisão de literatura publicada sobre essas drogas, constatou que em um milhão de indivíduos que as tenham utilizado, menos de 20 casos de toxicidade foram descritos<sup>(9)</sup>. O número de pacientes com quadro de toxicidade varia segundo o critério diagnóstico utilizado pelos pesquisadores. Essa situação é agravada pela presença de diferentes antimaláricos utilizados como terapia de primeira linha e pela ausência de uma política de saúde nessa região, o que pode induzir a um aumento de toxicidade retiniana, nesses casos, com o passar dos anos. Como se nota, a incidência de toxicidade real é muito difícil de ser aferida e deve levar em conta o país, a região em que se utiliza a medicação. Apesar de o médico ter conhecimento das doses preconizadas, ele tem dificuldade de prescrevê-las, pois os comprimidos são fabricados com uma determinada quantidade em miligramas padronizada pelo laboratório e isto não permite fracionar a dose com acurácia. Existe o recurso da manipulação das drogas, mas isto aumenta o custo e não sabemos da precisão da dose.

## FATORES DE RISCO

Segundo a Academia Americana de Oftalmologia<sup>(9)</sup> os fatores de risco para desenvolvimento da maculopatia medicamentosa são:

- dosagem de cloroquina >3 mg/kg/dia
- dosagem de hidroxiclороquina >6,5 mg/kg/dia
- uso da droga por mais de cinco anos
- alto teor de gordura corporal
- doença renal, hepática
- idade maior que 60 anos
- fatores genéticos

A incidência da maculopatia é baixa se obedecidos os critérios de dose e tempo de uso, no entanto, essa incidência poderá variar se a dose diária for muito maior que a preconizada. Descreve-se que a dose diária (doses menores ou iguais a 250 mg/dia de cloroquina<sup>(2)</sup> e doses menores ou iguais a 750 mg/dia de hidroxiclороquina<sup>(2)</sup>) é o fator mais importante na prevenção da toxicidade<sup>(10)</sup>.

O tratamento durante tempo menor que 12 meses diminui a taxa de incidência de retinopatia. Ao contrário, doses entre 250-750 mg/dia por mais de três anos<sup>(2)</sup> ou dose total maior que 300 g, aumentam muito essa possibilidade. A dose de 100 gramas de cloroquina é considerada, pela literatura, a que indica o início de avaliações oftalmológicas regulares<sup>(2,11)</sup>. Essas drogas podem se acumular no fígado e rins e conseqüentemente, alterações graves nesses órgãos poderiam levar à retenção das mesmas mais facilmente e gerar maior toxicidade.

A literatura<sup>(12-13)</sup> mostra 12% de alterações pigmentares na mácula dos pacientes que receberam dose cumulativa maior que 400 g e, em 29%, quando a dose cumulativa for maior que 800 g. A dose cumulativa apresentou dados preditivos mais evidentes ao eletrorretinograma multifocal que a dose diária<sup>(14)</sup>.

Do mesmo modo, pacientes com idade avançada seriam maiores candidatos a terem comprometimentos de suas retinas (degeneração macular relacionada à idade, por exemplo); ou seja, menor área de retina saudável, o que aumentaria, em tese, o risco de uma possível toxicidade da droga<sup>(9)</sup>. Além disso, poderia dificultar o diagnóstico precoce do que é uma alteração degenerativa de uma doença secundária ao uso da droga.

A cloroquina e a hidroxiclороquina não se depositam em tecidos lipídicos, conseqüentemente, nos obesos, a dose segura desses medicamentos será menor, ou seja, deverá ser levada em conta a retenção do medicamento só nos tecidos magros<sup>(9)</sup>, logo, o cálculo do peso corporal ideal em pacientes em uso de cloroquina e hidroxiclороquina pode ser importante para reduzir o risco da retinopatia<sup>(15)</sup>.

### FISIOPATOLOGIA

Tanto a cloroquina como a hidroxiclороquina têm afinidade seletiva pela melanina, presente na coróide, no corpo ciliar e no epitélio pigmentar da retina onde se depositam. Mas, mesmo antes da alteração do epitélio pigmentar, há uma alteração da membrana citoplasmática nas células ganglionares e alterações degenerativas dos segmentos externos dos fotorreceptores. As drogas depositadas em questão, podem permanecer nesses locais por muitos anos, mesmo após a interrupção da terapia<sup>(16)</sup>. A toxicidade retiniana altera a camada de células ganglionares, e isto é demonstrado em estudos com Scanning Laser Polarimetry (GDx)<sup>(17-18)</sup> e com tomografia de coerência óptica (OCT)<sup>(19-20)</sup>, nos quais se observa diminuição da espessura das camadas de fibras nervosas (CFN) nos pacientes em tratamento de longa duração. A cloroquina, ao contrário da hidroxiclороquina, altera a barreira hematorretiniana e, por isso, talvez seja mais tóxica do que a hidroxiclороquina<sup>(2,21-22)</sup>.

## HISTOPATOLOGIA

Do ponto de vista histopatológico, as características da toxicidade são: despigmentação do epitélio pigmentar, perda de cones e bastonetes e acúmulo de pigmentos sub-retiniano (fosfolípidos).

A microscopia eletrônica mostra evidência de dano das células ganglionares e da camada nuclear interna<sup>(23)</sup>, uma vez que, essas drogas interferem no metabolismo do fosfolípidos, provavelmente devido a desarranjo dos lisossomos<sup>(2)</sup>.

O acúmulo de fosfolípidos pode ser por inibição proteica dos fotoreceptores ou por inibição dos fosfolípidos lisossômicos ou, ainda, a combinação dos dois mecanismos<sup>(2)</sup>. Mahon et al.<sup>(24-25)</sup>, em um estudo com ratos, mostraram que a cloroquina altera o pH dos compartimentos intracelulares e a função dos lisossomos do epitélio pigmentar dos neurônios intrarretinianos.

## SINAIS E SINTOMAS OCULARES

Os sinais oculares de toxicidade da cloroquina ou hidroxicloroquina nos olhos incluem depósito em espiral na córnea (córnea verticilata), poliose, diminuição da acomodação, paralisia dos músculos extraoculares, uveíte anterior<sup>(2)</sup>, catarata subcapsular anterior e posterior, maculopatia em olho de boi (bull's eye), neurite óptica e atenuação dos vasos retinianos<sup>(7)</sup>. Os pacientes podem se queixar de halos ou fotofobia, geralmente, não associados à perda da acuidade visual. A presença de sintomas e alterações fundoscópicas unilaterais devem levantar a suspeita de o achado não ser relacionado à droga<sup>(9)</sup>.

Os depósitos corneanos ocorrem no epitélio e estroma subepitelial<sup>(2)</sup>, são geralmente, assintomáticos e não guardam relação com a toxicidade retiniana. São reversíveis caso a droga seja suspensa ou descontinuada. Podem se apresentar como pontos brancos ou como linhas radiais, em espiral, de amarelo a acastanhado, conforme o uso contínuo da medicação.

## CARACTERÍSTICAS DA MACULOPATIA

O paciente pode se queixar de escotomas paracentrais ou ser assintomático. Normalmente, não há perda do reflexo foveal<sup>(15)</sup> e a acuidade visual é normal. A perda de função da retina paracentral tem sido observada como primeiro sinal de toxicidade, antes que as alterações do epitélio pigmentar retiniano sejam visíveis. Assim, a determinação do campo visual paracentral deve ser executada cuidadosamente<sup>(9)</sup>.

A maculopatia começa com alteração pigmentar que pode progredir com área de despigmentação, usualmente oval (em anel) no sentido horizontal, na área pericentral, ou seja, uma área de hiperpigmentação rodeada por uma área de hipopigmentação. Ao examinar-se a retina periférica, podemos observar alteração do epitélio pigmentar retiniano que progrediu e se espalhou o que pode ocasionar confusão diagnóstica com retinose pigmentar, distrofia de cones, degeneração macular relacionada à idade, doença Stargardt, fundus flavimaculatus e síndrome de Spielmeier-Vogt<sup>(2)</sup>, pois evolui com estreitamento vascular, perda de visão periférica e visão noturna.

Didaticamente, estabeleceram-se estágios da evolução da doença<sup>(10)</sup>:

1- Pré-maculopatia ou pré-retinopatia: caracterizada por acuidade visual normal e escotoma no campo central com estímulo vermelho entre 4 e 9 graus de fixação<sup>(21)</sup>. Nesse estágio, é fundamental o monitoramento pelo próprio paciente, por meio da tela de Amsler. A descoberta de um provável escotoma, pode ser revertido pela interrupção da droga.

2- Maculopatia estabelecida: acuidade visual levemente reduzida (20/30 - 20/40), perda do reflexo foveal, halo parafoveal discreto e palidez do epitélio pigmentar retiniano. Nesse estágio, a interrupção da droga não mais reverte o escoto-

ma; no entanto, o diagnóstico, neste momento, é de fundamental importância, pois há pequena alteração visual. Do estágio 3 em diante, a interrupção do medicamento poderá não impedir a progressão do quadro retiniano<sup>(8,26)</sup>. (Figura 1A).

3- Maculopatia em olho de boi: moderada redução da acuidade visual (20/60 - 20/80); hiperpigmentação foveolar central circundada por zona de despigmentação, rodeada por um anel hiperpigmentado. (Figura 1B).

4- Maculopatia grave: grande redução da acuidade visual (20/150 - 20/200), presença de pseudoburaco na fóvea e extensa atrofia do epitélio pigmentar retiniano ao redor.

5- Maculopatia em estágio final: grave redução da acuidade visual, atrofia do epitélio pigmentar retiniano e visualização dos grandes vasos coróides. As arteríolas retinianas na retina podem estar estreitadas e haver pigmentação na retina periférica. (Figura 1C).

## PROPEDEÚTICA

A detecção precoce de uma maculopatia ou de um estado precoce de intoxicação (pré-clínico) é fundamental, visto que neste ponto pode ser reversível<sup>(27)</sup>. O diagnóstico inclui as características já referidas previamente e inclui o exame oftalmológico completo com ênfase na biomicroscopia e oftalmoscopia sob midríase associada ao campo visual (programa 10-2 do Humphrey)<sup>(28)</sup>, tela de Amsler, visão de cores, exames eletrofisiológicos como eletrorretinograma e angiografia fluorescente.

O programa 10-2 do Humphrey testa 68 pontos no campo central de 20°, correspondente ao campo medido pela tela de Amsler. As alterações do campo visual (escotoma paracentral) são, provavelmente, os primeiros sinais de toxicidade<sup>(9)</sup>.

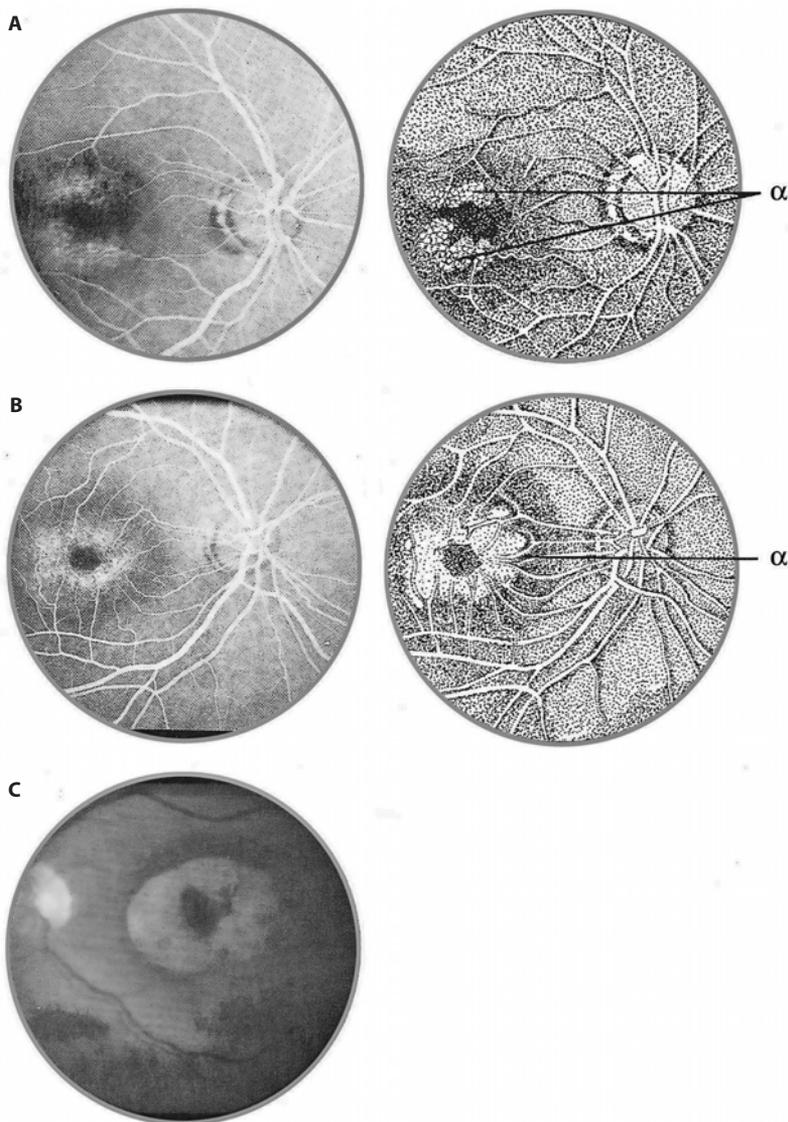
O eletrorretinograma focal pode mostrar as respostas eletrorretinográficas foveal e parafoveal, mas é difícil de localizar padrões anatômicos da maculopatia. O eletrorretinograma multifocal parece ser mais adequado para avaliação da toxicidade pois, as respostas locais geram um mapa topográfico do polo posterior e podem melhor documentar a distribuição da depressão retiniana<sup>(9)</sup>. No entanto, o papel do eletrorretinograma multifocal, no mapeamento da precocidade da maculopatia ainda não foi estabelecido<sup>(9)</sup>. O ERG multifocal parece detectar alterações fisiológicas retinianas antes das alterações da acuidade visual, da visão de cores e da autofluorescência do fundo do olho<sup>(29)</sup>.

O uso de teste de cores não é consenso entre os pesquisadores devido a sua sensibilidade e especificidade. A deficiência no eixo vermelho/verde pode ajudar no reconhecimento precoce da maculopatia, já que outras maculopatias adquiridas afetam mais o eixo azul/amarelo. Cabe, no entanto ressaltar que a alteração no eixo vermelho/verde não é patognomônica desta patologia<sup>(9)</sup>.

O teste computadorizado de cores pode melhorar o mapeamento da retinopatia por derivados das 4-aminoquinolonas<sup>(17)</sup>. Um teste normal excluiria qualquer retinopatia por antimaláricos segundo esses pesquisadores.

O número de pacientes diagnosticados como tendo toxicidade à cloroquina e à hidroxicloroquina vai depender dos critérios diagnósticos<sup>(30-31)</sup>. Por exemplo: alguns investigadores observaram escotomas à luz vermelha em 50% dos seus pacientes<sup>(31)</sup>. Outros diagnosticaram pigmentação anormal macular em 25% dos seus pacientes<sup>(31)</sup>. Os critérios diagnósticos frequentemente utilizados são o de Bernstein<sup>(30)</sup> que inclui escotoma central ou paracentral, dose diária maior que 400 mg por no mínimo nove meses e o de Easterbrook<sup>(31)</sup> que inclui presença de defeito de campo bilateral que possa ser reproduzido por dois diferentes testes de campo visual.

O potencial visual evocado padrão reverso e flash estão alterados em adolescentes com malária persistente mostrou Anyanwu<sup>(32)</sup>. A angiografia fluoresceínica é utilizada para evi-



**Figura 1.** Retinopatia por cloroquina. A) Maculopatia estabelecida; B) Maculopatia em olho de boi; C) Maculopatia em estágio final.

**Fonte:** Jimenez-Sierra JM, Ogden Th E, Van Boemel GB. *Inherited retinal diseases* St Louis, Mo, CV Mosby Co, 1989. 289 p. with 499 illus.

denciar as alterações pigmentares da retina, mostrando áreas de hiperfluorescência devido a defeito em janela nas áreas de despigmentação do epitélio pigmentar retiniano. A retinografia fluorescente, o eletro-oculograma<sup>(17)</sup>, o potencial visual evocado<sup>(32)</sup>, o teste de sensibilidade ao contraste<sup>(2)</sup>, o "photo-stress" e a autofluorescência<sup>(29)</sup> não têm validade na detecção precoce do quadro tóxico mas apenas como documentação da alteração já estabelecida<sup>(14)</sup>.

Em um quadro final de maculopatia, observar-se-á extensa atrofia do epitélio pigmentar retiniano à biomicroscopia de fundo com visualização dos vasos da coróide; escotomas absolutos na perimetria com luz branca<sup>(33)</sup> e redução das respostas tanto do eletrorretinograma convencional como do multifocal<sup>(34)</sup>.

## DISCUSSÃO

O enfoque sobre a toxicidade das 4-aminoquinolonas é pertinente, visto que um grande número de pacientes está exposto a essas drogas.

A prevenção pode ser feita: a) utilizando-se hidroxicloroquina, que é menos tóxica que o difosfato de cloroquina; b) prescrevendo-se doses dentro dos padrões recomendados com monitoramento destes pacientes. Sempre ter em mente que, mesmo dentro dos padrões preconizados, ocasionalmente, pode-se desenvolver a maculopatia.

Um critério para detecção precoce de maculopatia deve inicialmente estabelecer o risco do indivíduo para o desenvolvimento da mesma<sup>(9)</sup>.

O estabelecimento do risco segue os fatores citados, considerando-se de baixo risco os que estão dentro dos limites estabelecidos e, os de alto risco, aqueles que estão fora desse padrão. A dose e o tempo de utilização são critérios a serem mais valorizados.

Observar, tanto a dose diária como a dose cumulativa, levando-se em consideração as características individuais do paciente. Se a dose diária for acima da preconizada, o exame oftalmológico deve ser anual. Se a dose diária for a preconizada, o exame poderá ser a cada dois anos nos pacientes sem fatores de risco. Quando se atinge cem gramas de cloroquina, o exame deverá ser anual. Quanto maior a dose cumulativa, maior deverá ser a preocupação em se fazer o seguimento deste paciente.

Todos os pacientes que iniciarem a terapia por derivados das 4-aminoquinolonas deverão ser submetidos a exame oftalmológico completo com destaque para a biomicroscopia e oftalmoscopia sob miódiase, realização de campo visual computadorizado (Humphrey 10-2), tela de Amsler<sup>(9)</sup>, eletrorretinograma, teste de cores, tomografia de coerência óptica e documentação fotográfica.

Como as alterações das células ganglionares são as primeiras a serem observadas histologicamente, recomenda-se o uso do eletrorretinograma, preferencialmente multifocal, pois oferece um mapeamento topográfico da retina. Do mesmo modo, a tomografia de coerência óptica, evidenciando diminuição da espessura das camadas de fibras nervosas, pode nos auxiliar na precocidade do diagnóstico da toxicidade retiniana.

Não há teste de campo visual perfeito para o rastreamento da toxicidade. Alguns autores sugerem que o uso de campo visual com mira vermelha seria melhor; no entanto, a maioria das publicações sugere o uso do Humphrey 10-2, com mira branca. A escolha vai depender da experiência clínica do médico que acompanha o paciente. Se esses pacientes apresentarem alterações nos exames supracitados poderão ser utilizados exames eletrofisiológicos e angiografia fluorescente para diagnóstico diferencial.

É de grande utilidade fornecer ao paciente uma tela de Amsler, orientando-o a fazer o autoexame. Se o mesmo notar alguma alteração, é indicada a consulta antecipada. O uso de teste de cores também poderá ser utilizado lembrando que há uma baixa sensibilidade e especificidade do teste.

Marmor<sup>(9)</sup> recomenda o exame oftalmológico segundo a idade conforme abaixo:

20-29 anos = exame uma vez durante o período de uso do medicamento.

30-39 anos = exame duas vezes durante o período de uso do medicamento.

40-65 anos = exame a cada 2- 4 anos durante o período de uso do medicamento.

> 65 anos = exame a cada 1-2 anos durante o período de uso do medicamento.

Nos pacientes de baixo risco, esse controle deverá ser repetido a cada 3 anos, supondo-se que o paciente não tenha nenhuma queixa no período. Nos pacientes de alto risco, o exame deverá ser anual.

Segundo a Academia Americana de Oftalmologia<sup>(9)</sup>, o risco para desenvolvimento para maculopatia é pequeno nos primeiros cinco anos de uso dos derivados das 4-aminoquinolonas, utilizados dentro dos padrões preconizados em pacientes com boa saúde.

Mavrikakis<sup>(35)</sup>, em 2003, seguiu pacientes com boa função renal, usando hidroxicloroquina, com doses até 6,5 mg/kg/dia, por 6 anos e não observou toxicidade retiniana em nenhum paciente. Por isso, só recomenda avaliação anual naqueles pacientes que usam drogas por mais de 6 anos.

No nosso modo de entender, o critério de Marmor pode ser adequado para pacientes cultos com grande acesso à informação e ao sistema de saúde. Em termos de Brasil, acredito que, independentemente da droga, o acompanhamento deva ser anual, pois vejamos:

- Usuário de 250 mg diários de difosfato de cloroquina. Em um ano, teremos 250 mg X 365 dias = 91,25 g; logo, muito próximo do que a literatura recomenda como início das avaliações oftalmológicas regulares (100 g). O médico que acompanha o paciente deve fazer o exame oftalmológico completo associado ao campo visual, tela de Amsler, teste de cores e documentação fotográfica anualmente e, segundo o fator de risco do mesmo, poderá alterar a periodicidade de exames sofisticados como OCT e eletrorretinograma multifocal. Uma limitação do nosso trabalho é a ausência do trabalho de campo para que pudessemos mostrar a aplicabilidade do mesmo no uso diário.

## CONCLUSÕES

Dessa revisão bibliográfica podemos concluir:

- Todos os pacientes em uso de cloroquina e seus derivados deverão ser examinados, monitorados e documentados desde o início.

- O exame oftalmológico deve ser completo com ênfase na biomicroscopia (avaliando córnea e cristalino) e na oftalmoscopia binocular indireta (retina), associado ao campo visual computadorizado, tela de Amsler, teste de cores, eletrorretinograma e tomografia de coerência óptica e documentação fotográfica.

- O seguimento do paciente deve ser feito no início ou anterior à utilização da terapêutica. Acreditamos que a documentação precoce é fundamental, pois nos daria subsídios para futuros diagnósticos diferenciais.

- O mesmo se dá com a tela de Amsler fornecida ao paciente para o autoexame.

- O critério de avaliação do tempo de seguimento desse paciente deve levar em conta, primordialmente, a dose diária e a dose cumulativa.

- Apesar dos possíveis custos, parece-nos ser mais adequado a avaliação do paciente sempre anual, mesmo com o uso de hidroxicloroquina. Atingindo a dose cumulativa mais que 100 gramas de difosfato de cloroquina, o exame deve ser obrigatoriamente anual.

- Devemos ter sempre em mente os fatores de risco que poderão modificar o seguimento deste paciente.

- Em pacientes sem fatores de risco ou com baixo risco de desenvolver toxicidade, poderá, segundo a experiência do médico assistente, utilizar-se de tecnologias como eletrorretinograma multifocal e tomografia de coerência óptica em intervalos maiores (e não anual). Há necessidade de estudos prospectivos que confirmem a utilidade desses exames na detecção precoce da toxicidade retiniana.

## REFERÊNCIAS

- Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20(1):243-63. Review.
- Gouveia EB, Morales MSA, Gouveia GB, Lourenzi VPM. Toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. *Arq Bras de Oftalmol.* 2007;70(6):1046-51.
- Ponchet MRNC, Vilela MAC, Sinahara KKS Dotto PF. Avaliação dos efeitos adversos desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina, com ênfase na retinotoxicidade, em 350 doentes com lúpus eritematoso. *An Bras Dermatol.* 2005;80 (Supl 3):S275-82.
- Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997;36(7):799-805. Comment in: *Br J Rheumatol.* 1998;37(5):580.
- Rockwell DA. Psychiatric complications with chloroquine and quinacrine. *Am J Psychiatry.* 1968;124(9):1257-60.
- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Saf.* 2004;27(1):25-61. Review.
- Fishman GA, Sokol S. Toxic conditions. In: Fishman GA, Sokol S. *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway.* San Francisco: American Academy of Ophthalmology; c1990. p.60-1.
- Shinjo SK, Maia OO Jr, Tizziani VA, Morita C, Kochen JA, Takahashi WY, Laurindo IM. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration? *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1248-53.
- 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.
- Goldhardt R, Corrêa ZMS, Eichenberg MC, Marcon IM, Vaccaro Filho A. Avaliação da toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. *Arq Bras Oftalmol.* 2002; 65(6):645-9.
- Rüther K, Foerster J, Berndt S, Schroeter J. [Chloroquine/hydroxychloroquine: variability of retinotoxic cumulative doses]. *Ophthalmologe.* 2007;104(10):875-9. German.
- Mills PV, Beck M, Power BJ. Assessment of the retinal toxicity of hydroxychloroquine. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1981;101(1):109-13.
- Maturi RK, Folk JC, Nichols B, Oetting TT, Kardon RH. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(9):1262-3.
- Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):801-9.
- Moorthy RS, Valluri S. Ocular toxicity associated with systemic drug therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10(6):438-46.
- Falcone PM, Paolini L, Lou PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol.* 1993;25(10):385-8.
- Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34(2):130-6.
- Antunes DAL, Cavalcanti HD, Leal D, Santana HV, Santos RAV, Santos LPF. Alteração da camada de fibras nervosas da retina em usuários crônicos de cloroquina. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68(2):195-7.
- Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Chloroquine retinopathy: lipofuscin-and melanin-related fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 2008;116(2):119-27.
- Fontaine F, Rougier MB, Korobelnik JF. Optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy: two observational case reports. *Retin Cases Brief Rep.* 2007;1(3):131-3.
- Raynes MF, Bhargava SK, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(8):1726-31.
- Blomquist PH. Screening for hydroxychloroquine toxicity. *Comp Ophthalmol Update.* 2000;1:245-50.
- Gass JDM. *Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment.* 2nd ed. Saint Louis: Mosby; 1977. p. 204-6.
- Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Crochet M, Orssaud C, Dufer JL, Roche O. Intoxication rétinienne sévère aux anti-paludéens de synthèse. *J Fr Ophthalmol.* 2006; 29(6):642-50.
- Mahon GJ, Anderson HR, Gardiner TA, MacFarlane S, Archer DB, Stitt AW. Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr Eye Res.* 2004;28(4):277-84.
- Ferreras A, Pinilla I, Abecia E, Pajarín AB, Honrubia FM. [Retinal toxicity following chloroquine therapy]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(2):103-8. Spanish.
- Bishara SA, Matamoros N. Evaluation of several tests in screening for chloroquine maculopathy. *Eye (Lond).* 1989;3(Pt 6):777-82.
- Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol.* 1992;27(5):237-9.

29. Lai Ty, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Doc Ophthalmol.* 2006;112(3):177-87.
30. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis Rheum.* 1997;40(8):1482-6.
31. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol.* 1985;12(4):692-4.
32. Anyanwu EC, Kanu I, Nnadozie JB. Electrophysiological evaluation of adolescents presenting with chloroquine toxicity due to persistent malaria infections. *Internet J Neurol.* 2006;5(2). [cited 2010 July 14]. Available from: [http://www.ispub.com/journal/the\\_internet\\_journal\\_of\\_neurology/archive/volume\\_5\\_number\\_2\\_19.html](http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_neurology/archive/volume_5_number_2_19.html)
33. Drenckhahn D, Lüllmann-Rausch R. Drug-induced retinal lipidosis: differential susceptibilities of pigment epithelium and neuroretina toward several amphiphilic cationic drugs. *Exp Mol Pathol.* 1978;28(3):360-71.
34. Neubauer AS, Stiefelmeyer S, Berninger T, Arden GB, Rudolph G. The multifocal pattern electroretinogram in chloroquine retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2004; 36(2):106-13.
35. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nicolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1321-6.



# 1ª Jornada Paulista de Oftalmologia

**05 e 06 de novembro de 2010**  
**Centro de Convenções Frei Caneca - São Paulo - SP**



**Promoção:**  
 Seminário Oftalmológico da UNICAMP  
 e Departamentos de Oftalmologia da  
 USP de Ribeirão Preto e UNESP de Botucatu

**Informações:**

**Creative Solution**  
**Tels.: (11) 5575-0254 e 5539-2186**  
**Site: [www.creativesolution.com.br](http://www.creativesolution.com.br)**