Luciana Duarte Rodrigues

**Fatores de risco e métodos diagnósticos para retinopatia por
difosfato de cloroquina nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Oftalmologia
Orientador: Dr. Yoshitaka Nakashima

SÃO PAULO

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Luciana Duarte

Fatores de risco e métodos diagnósticos para retinopatia por difosfato de cloroquina nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico / Luciana Duarte Rodrigues. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia.

Área de concentração: Oftalmologia.

Orientador: Yoshitaka Nakashima.

Descritores: 1.Retina/patologia 2.Cloroquina 3.Lúpus eritematoso sistêmico 4.Fatores de risco

USP/FM/SBD-436/08

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Maria Júlia e José, às minhas irmãs,
Fernanda e Telma, e à minha tia Júlia, pela ajuda
e carinho dispensados durante todos estes anos.

Ao Dr. Yoshitaka Nakashima, pelo voto de confiança
ao me oferecer a sua orientação científica, pelo seu
apoio durante a execução deste trabalho e pela sua
amizade durante estes anos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Walter Yukihiro Takahashi, pela oportunidade de participar deste serviço de Oftalmologia, pela orientação científica e pela amizade e carinho dispensados.

Ao Prof. Dr. Hisashi Suzuki, pelo exemplo de conhecimento científico e humildade que me servem como estímulo.

Ao saudoso Prof. Dr. Sérgio Cunha, pelo exemplo de conhecimento científico que todos devemos seguir.

Ao Dr. Pedro Durães Serracarbassa, pelo incentivo a participar da pós-graduação, pelas orientações profissionais e científicas e pela grande amizade.

Ao Prof. Dr. Milton Ruiz Alves, pela ajuda inestimável na elaboração da tese e por sua amizade.

À Dra. Maria Kiyoko Oyamada, pelo incentivo e amizade dispensados e pela incansável ajuda na elaboração desta tese.

À Dra. Cleide Guimarães Machado, pela amizade e apoio, pela disponibilidade de ajudar sempre e pela orientação deste trabalho.

À Prof^a. Eloísa Bonfá e ao Prof. Eduardo Ferreira Borba, do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas, pela importante orientação científica na elaboração desta tese e pelo incentivo que me dispensaram.

Ao Dr. Samuel K. Shinjo, do Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas, pela colaboração e participação ativa na execução desta tese e pela amizade e apoio que me dispensou.

À Dra. Regina Halfeld Furtado de Mendonça, pela grande amizade, pelo incentivo e pelas orientações científicas.

Ao Dr. John Helal Jr., pelo apoio na elaboração deste trabalho e pela amizade que sempre me dispensou.

Ao Dr. Otacílio Maia Jr., pelo apoio e colaboração na confecção da tese e pela amizade dispensada.

Ao Dr. Aloísio Fumio Nakashima, pela colaboração na confecção da tese.

Aos professores e médicos da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas orientações científicas e pela forma calorosa com que me acolheram.

À Dra. Rosa Bet de Moraes e Silva e à Dra. Silvana Artioli Schelini, da Disciplina de Oftalmologia da Unesp, pela orientação científica durante a residência médica em Botucatu, pelo apoio e amizade oferecidos, pelo carinho que sempre me dispensaram e, principalmente, pelo exemplo de contribuição para a oftalmologia brasileira que pretendo seguir.

À secretária da pós-graduação, Regina Ferreira de Almeida, pela inestimável ajuda e amizade oferecidas durante estes anos.

Ao Sr. Edson José Arantes, pelo apoio e amizade sempre dispensados nestes anos.

Às ortoptistas, Silvia Maria M. S. Bernadoni, Clarice Sayoko Ikedo e Patrícia Regina M. de Souza, pela disponibilidade em ajudar e pela amizade dispensada.

Aos funcionários do Ambulatório de Oftalmologia do Hospital das Clínicas, por sua disponibilidade em ajudar e pela forma calorosa com que sempre me trataram.

À Sra. Priscila Negreiros e à Sra. Paula Strassmann, pela análise estatística da tese e pela disposição para responder todas as dúvidas prontamente.

Aos professores, Isaura Kimie Imai Rozner e Ângelo Gabriel Rozner, pela valiosa correção ortográfica do texto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Villhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	2
1.2	ANTIMALÁRICOS.....	7
1.2.1	TOXICIDADE OCULAR DOS ANTIMALÁRICOS.....	12
1.2.2	RASTREAMENTO DA RETINOPATIA POR ANTIMALÁRICOS.....	17
2	OBJETIVOS.....	25
3	MÉTODOS.....	27
3.1	ÉTICA E INFORMAÇÃO AOS PACIENTES.....	28
3.2	TIPO DE ESTUDO.....	28
3.3	OBJETO DE ESTUDO.....	28
3.4	SELEÇÃO DE PACIENTES.....	29
3.4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
3.4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
3.5	PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS.....	30
3.5.1	REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS.....	30
3.5.2	CÁLCULO DA DOSE IDEAL.....	31
3.5.2.1	SEGUNDO PESO IDEAL.....	31
3.5.2.2	SEGUNDO PESO MAGRO.....	31

3.5.3 VISITAS.....	32
3.5.4 EXAMES.....	32
3.5.4.1 ACUIDADE VISUAL.....	32
3.5.4.2 CAMPO VISUAL.....	33
3.5.4.3 BIOMICROSCOPIA DA CÓRNEA.....	33
3.5.4.4 TONOMETRIA.....	34
3.5.4.5 BIOMICROSCOPIA DO FUNDO.....	34
3.5.4.6 RETINOGRAFIA E ANGIOFLUORESCEINOGRRAFIA DA RETINA.....	34
3.5.4.7 TESTES DE AMSLER.....	35
3.5.4.8 TESTES DE VISÃO DE CORES.....	35
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
4 RESULTADOS.....	38
5 DISCUSSÃO.....	57
6 CONCLUSÃO.....	70
7 ANEXOS.....	72
8 REFERÊNCIAS.....	90
9 APÊNDICES	106

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAO	Associação Americana de Oftalmologia
Acl	anticorpo anticardiolipina
AFF	autofluorescência do fundo
Anti-DNAds	anticorpo anti-ácido desoxirribonucléico de dupla hélice
Anti-P	anticorpo anti-proteína P ribossomal
Anti-RNP	anticorpo anti-ribonucleoproteína
Anti-Ro/SS A	anticorpo anti-antígeno de Sjögren
Anti-Sm	anticorpo anti-antígeno de Smith
Anti-La/SS B	anticorpo anti-antígeno de Sjögren
AV	acuidade visual
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CH50	complemento hemolítico total
CIE	Comission International de l'Eclairage (Comissão Internacional de Iluminação)
cm	centímetro
cum.	cumulativa
C3	proteína do sistema complemento
C4	proteína do sistema complemento
dB	decibel
DFC	difosfato de cloroquina

DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
EPR	epitélio pigmentado da retina
ERG	eletrorretinograma
ERGmf	eletrorretinograma multifocal
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (estudo do tratamento precoce na retinopatia diabética)
EOG	eletro-oculograma
FAN	fator anti-núcleo
FASTPAC	estratégia do campo visual Humphrey, versão rápida da estratégia limiar total
g	grama
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HLA	antígeno de histocompatibilidade
HRR	teste de visão de cores de Hardy-Rand-Rittler
IFN- γ	interferon-Gama
IL-6	interleucina-6
IMC	índice de massa corporal
IR	índice de reprodutibilidade de cor
VHS	velocidade de hemossedimentação

K	kelvin
Kg	quilograma
LES	lúpus eritematoso sistêmico
limiar total	estratégia padrão do campo visual Humphrey
logMAR	logarítimo do menor ângulo de resolução
Lux	lúmen por metro quadrado
mg	miligrama
MF0F0	seqüência de estimulação do eletrorretinograma multifocal: estímulos globais intercalados aos estímulos multifocais modulados
mg/dia	miligrama por dia
mg/kg	miligrama por quilograma
mg/kg/dia	miligrama por quilograma por dia
mg/semana	miligrama por semana
mL	miligrama
mmHg	milímetro de mercúrio
n	número
ng/mL	nanograma por mililitro
N1	deflexão negativa da resposta de primeira ordem no eletrorretinograma multifocal
OCT	tomografia de coerência óptica
OD	olho direito
OE	olho esquerdo
p	nível de significância

Panel D-15	versão do teste de visão de cores de Farnworth-Munsell
P1	onda positiva da resposta de primeira ordem no eletrorretinograma multifocal
Sd.	síndrome
SITA FAST	estratégia do campo visual Humphrey, versão rápida do Swedish Interactive Thresholding Algorithm
SITA padrão	estratégia do campo visual Humphrey, versão padrão do Swedish Interactive Thresholding Algorithm
SNC	sistema nervoso central
SPP-2	standard pseudoisochromatic plates-part 2, pranchas pseudoisocromáticas padrão- parte 2
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	fator de necrose tumoral
W	watt
$\pm$	mais ou menos
=	igual a
<	menor que
–	menos
x	vezes

Rodrigues LD. *Fatores de risco e métodos diagnósticos para retinopatia por difosfato de cloroquina nos portadores de lúpus eritematoso sistêmico [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 133p.

Objetivos: Avaliar fatores de risco e diferentes métodos diagnósticos para retinopatia nos usuários crônicos do difosfato de cloroquina, portadores de lúpus eritematoso sistêmico. **Métodos:** Foram avaliados 72 olhos de 36 pacientes consecutivos, seguidos no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre julho de 2007 e abril de 2008. Dados demográficos e clínicos foram pesquisados para estudar os fatores de alto risco (dose diária acima de 3,0 mg/Kg, dose cumulativa, alterações renais, alterações hepáticas, idade acima de 60 anos) e compará-los com os seguintes métodos diagnósticos: acuidade visual, testes de Amsler com grade branca e vermelha, biomicroscopia da córnea, biomicroscopia do fundo, retinografia, angiofluoresceinografia da retina, campo visual dos 10 graus centrais com mira branca, testes de visão de cores, Panel D15 e HRR. **Resultados:** Dos 36 pacientes, 34 (94,4 %) eram mulheres. A média de idade foi $39,9 \pm 9,8$ anos, com tempo de doença igual a $13,9 \pm 6,6$ anos e tempo de uso da cloroquina igual a $11,9 \pm 5,1$ anos. Além do uso crônico, os pacientes apresentaram altas doses diárias ($4,4 \pm 0,4$ mg, segundo peso ideal e $5,4 \pm 0,6$ mg, segundo peso magro) e cumulativas ($1092,2 \pm 476,6$ g). Não foi observada relação entre os fatores de alto risco estudados e maior prevalência de retinopatia. A prevalência de retinopatia, confirmada por alterações bilaterais, centrais ou paracentrais e reprodutíveis nos

exames de campo visual, foi de 38.9 %. Outros exames indicados para seguimento, como acuidade visual, biomicroscopia da córnea, biomicroscopia do fundo, teste de Amsler, Panel D15 e angiofluoresceinografia do fundo, não foram capazes de diagnosticar a maioria das alterações confirmadas pelo campo visual. O teste de visão de cores HRR apresentou alta sensibilidade e boa especificidade. A intensidade dos achados no HRR mostrou relação com a intensidade dos achados no campo visual. **Conclusão:** Foi observada alta prevalência de retinopatia por cloroquina entre os pacientes usuários crônicos da cloroquina. A avaliação desses pacientes deve considerar a realização do exame de campo visual e testes de visão de cores mais específicos para as maculopatias adquiridas, mesmo quando não há suspeita clínica.

Descritores: Retina/patologia, cloroquina, lúpus eritematoso sistêmico, fatores de risco.

Rodrigues LD. *Risk factors and screening methods for chloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus patients [thesis]*. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 133p.

Purpose: To evaluate risk factors and screening methods for retinopathy in systemic lupus erythematosus patients after chronic use of chloroquine. **Methods:** Seventy-two eyes of 36 consecutive patients, followed in the Division of Rheumatology of Hospital das Clínicas, School of Medicine, São Paulo University, were analysed from July 2007 to April 2008. Demographic and clinical data were evaluated in order to study risk factors and compare different ophthalmological methods as following: visual acuity, Amsler grid, corneal biomicroscopy, fundus examination, retinography, fluorescein retinography, visual field, color vision tests. **Results:** From 36 patients, 34 (94,4 %) were female. The mean age was $39,9 \pm 9,8$ years and disease duration was $13,9 \pm 6,6$ years. Besides chronic use of chloroquine, patients also showed high daily ($4,4 \pm 0,4$ mg) and cumulative ($1092,2 \pm 476,6$ g) doses. These high risk factors were not related to higher prevalence of retinopathy. Visual field showed 38.9 % retinopathy prevalence. Other ophthalmological methods failed in detecting most cases. Color vision test HRR was highly sensitive but not so specific in detecting retinopathy. The intensity of alterations in HRR were related to the intensity of visual field alterations. **Conclusion:** High prevalence of retinopathy in chronic users of chloroquine patients was detected by visual field test, but other screening methods failed in detecting alterations. Ophthalmological assessment of these patients should

include visual field and color vision tests specific for acquired maculopathies, even in the absence of clinical alterations.

Descriptors: Retina/pathology, chloroquine, lupus erythematosus, systemic, risk factors.

1. INTRODUÇÃO

1.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma síndrome clínica caracterizada pela inflamação microvascular de múltiplos órgãos e pela produção de auto-anticorpos. A evolução da doença é crônica, com alternância de períodos de exacerbação e remissão das manifestações clínicas¹.

A causa específica é desconhecida, mas admite-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais influem no desencadeamento da doença¹. A associação com antígeno de histocompatibilidade dos tipos DR2 e DR3 sugere predisposição genética². Os familiares têm maior risco para desenvolver LES e outras doenças auto-imunes. Também apresentam, com maior frequência, alterações imunológicas, como fator anti-núcleo positivo, hipocomplementemia, hipergamaglobulinemia, teste sorológico para sífilis falso-positivo e anticorpos anti-linfócitos².

A doença é mais prevalente no sexo feminino (nove mulheres para cada homem)¹. Nas crianças e idosos, o acometimento é semelhante para ambos os sexos, possivelmente por fatores hormonais². A gravidez exacerba a atividade da doença, o que sugere também a participação de fatores hormonais².

O LES ocorre em todas as raças, mas é mais frequente nos negros². A doença é mais comum nos Estados Unidos do que na Inglaterra, o

que indica envolvimento de fatores ambientais e socio-econômicos². A incidência varia de um caso para 1.000 a um caso para 10.000².

A pesquisa de auto-anticorpos, como o anti-Sm e o anti-DNA de dupla hélice (anti-DNAs), é importante para o diagnóstico, pois estes são altamente específicos para o LES². Outros anticorpos não específicos, como o anti-RNP, anti-Ro/SS A e anti-La/SS B, são usados para auxiliar o diagnóstico².

O acompanhamento clínico da atividade da doença é feito por meio de pesquisa de anti-DNAs, flutuações nos níveis de complemento (C3, C4 e CH50) e eletroforese de proteínas (elevação de gamaglobulina e albumina)². São ainda usados testes inespecíficos, como a velocidade de hemossedimentação e mucoproteínas, para avaliar a atividade inflamatória².

A apresentação clínica pode envolver sinais e sintomas gerais, como febre, perda de peso e fadiga. A apresentação dermatológica envolve eritema malar em “asa de borboleta”, lesões discóides, úlceras orais, fotossensibilidade e alopecia¹.

O envolvimento articular é freqüente nas pequenas e grandes articulações, com padrão simétrico¹. O envolvimento cardiovascular pode levar a pericardite ou derrame pericárdico¹. A pleurite é o sinal pulmonar mais comum¹.

Ocorre anemia em 50% dos pacientes; leucopenia e linfopenia são freqüentes durante a atividade da doença³. O acometimento renal é um fator prognóstico importante¹. Cerca de 50% dos pacientes apresentam evidência clínica de lesão renal¹. As manifestações neurológicas mais freqüentes são

convulsões, psicose, lesões de parênquima (acidente vascular cerebral) e neuropatia periférica³.

O acometimento do sistema nervoso central (SNC) pelo LES pode causar oftalmoplegia, neurite retrobulbar, papilite e neuropatia óptica isquêmica anterior⁴. Raramente há inflamação orbitária, proptose e miosite⁵.

A síndrome de Sjögren secundária, com desenvolvimento da ceratoconjuntivite seca é comum, além de erosões recorrentes e ceratopatia ponteadas superficiais². As episclerites e esclerites são bastante comuns e têm relação com a atividade da doença².

A polimorfia das manifestações e a inexistência de exames laboratoriais específicos tornaram necessário o estabelecimento de critérios para o diagnóstico do LES⁶. Foram estabelecidos 11 critérios, dos quais quatro são necessários para o diagnóstico⁶ (Quadro 1).

Quadro 1- Critérios classificatórios do lúpus eritematoso sistêmico

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa na região malar
2. Lesão discóide: lesão eritematosa infiltrada, queratótica
3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não usual à exposição solar
4. Úlceras orais/ nasais indolores
5. Artrite não-erosiva em duas ou mais articulações periféricas
6. Serosite: pleurite ou pericardite
7. Comprometimento renal: proteinúria ($> 0,5\text{g}/24\text{h}$) ou cilindrúria anormal
8. Alterações neurológicas: convulsão ou psicose
9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulocitose, leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$), linfopenia ($< 1500/\text{mm}^3$) ou plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), em duas ou mais ocasiões
10. Alterações imunológicas: auto-anticorpo anti-DNA nativo, anti-Sm ou anticorpo antifosfolípide (IgM ou IgG anticardiolipina anormais ou teste positivo para anticoagulante lúpico ou VDRL falso-positivo)
11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta

FONTE: Hochberg MC. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.

As manifestações oculares do LES podem ser o primeiro sinal da doença, mas não estão entre critérios diagnósticos⁷. Geralmente, as alterações oculares ocorrem em pacientes com doença sistêmica ativa e regredem quando cessa a atividade^{8,9}.

As lesões da retina incluem principalmente exsudatos algodinosos e hemorragias retinianas⁸. Alterações semelhantes às da retinopatia hipertensiva, como vasoconstrição arterial, engurgitamento venoso, tortuosidade vascular, microaneurismas, exsudatos duros e edema retiniano, podem ocorrer em pacientes sem hipertensão arterial sistêmica associada⁶.

As vasculites estão associadas a anticorpos trombogênicos e não propriamente à inflamação¹⁰. A retinopatia proliferativa secundária é rara¹⁰. Coroidites com exsudação importante podem causar descolamentos serosos múltiplos e extensos¹¹.

1.2 ANTIMALÁRICOS

O tratamento do LES envolve o uso de drogas antiinflamatórias e agentes modificadores da doença, como os antimaláricos e os agentes alquilantes¹².

O difosfato de cloroquina (DFC) é um derivado das 4-aminoquinolonas (Figura 2), sintetizado antes da Segunda Guerra Mundial por químicos alemães, e usado inicialmente para o tratamento da malária. Como antimalárico, era usado em doses de 250 a 500 mg, por uma ou duas vezes na semana¹³.

O primeiro relato do uso de antimaláricos para o tratamento do LES foi feito por Payne*, em 1894, citado por Cullen¹⁴. Em 1951, Page observou melhora dos sintomas causados pelo LES aos pacientes que haviam recebido profilaxia para malária com quinacrina¹⁵. Em 1954, Pillsbury e Jacobson relataram bons resultados terapêuticos no tratamento do LES com o DFC¹⁶.

* Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. Clin J. 1894;4:223-9.

Desde então, os antimaláricos são usados, em maiores concentrações e por tempo prolongado, no tratamento de várias doenças inflamatórias, como LES, lúpus eritematoso discóide, artrite reumatóide, sarcoidose, dermatomiosite, síndrome de Sjögren, artrite juvenil crônica e artrite psoriática.

Os antimaláricos mais usados atualmente no tratamento das doenças reumatológicas são o DFC e o sulfato de hidroxicloroquina¹⁷. Os dois agentes são bastante similares, diferindo apenas em um grupo hidroxila no final da cadeia lateral (Figuras 1 e 2).

Figura 1- Fórmula estrutural do sulfato de hidroxicloroquina.

FONTE: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a6/Hydroxychloroquine.svg>

Figura 2 Fórmula estrutural do difosfato de cloroquina.

FONTE: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f1/Chloroquine.svg>

Apesar das semelhanças estruturais, a eficácia a longo prazo, assim como a incidência de toxicidade, diferem entre as duas drogas¹⁸. Quando comparadas quanto à necessidade de descontinuação do tratamento causada por ineficácia ou por toxicidade, observou-se que a hidroxicloroquina é mais freqüentemente descontinuada por ineficácia¹⁸.

Por sua vez, a toxicidade do DFC é maior, causando 28% de efeitos colaterais contra 15% apresentados pelos usuários da hidroxicloroquina¹⁸. De modo geral, a hidroxicloroquina parece apresentar dois terços da eficácia da cloroquina e metade dos efeitos colaterais¹⁸.

Quando se considera o custo, o DFC é a droga escolhida para o tratamento dos pacientes lúpicos. Além de apresentar alta eficácia, seus efeitos colaterais são mínimos, quando comparados aos efeitos de outras opções terapêuticas, que causam supressão da medula óssea, promoção de infecções oportunistas e até malignidade¹⁹.

Os antimaláricos auxiliam, ainda, no controle da atividade da doença, minimizam a sua reativação, melhoram o perfil lipídico, diminuem eventos trombóticos e cardiovasculares e, conseqüentemente, diminuem a taxa de mortalidade²⁰⁻²⁵.

O mecanismo de ação dos antimaláricos no controle das manifestações do LES é desconhecido. Acredita-se no mecanismo de ação imunológico que causa interferência na apresentação normal do antígeno²⁶. O aumento do pH intracitoplasmático compromete a digestão dos antígenos e sua posterior apresentação às células T²⁶. Sabe-se também que os antimaláricos agem como antagonistas das prostaglandinas, além de inibir, *in vitro*, a produção de TNF- α , IL-6 e IFN- γ ²⁶.

O metabolismo e a eliminação dos antimaláricos não são totalmente conhecidos. A droga é manufaturada sob a forma de difosfato de cloroquina para uso oral²⁷. É rapidamente absorvida pelo trato gastro-intestinal e apresenta pico plasmático máximo em oito a doze horas²⁷. A dose padrão, 250 mg, leva a concentrações plasmáticas estáveis entre 100 e 500 ng/ml²⁷.

Sabe-se que a absorção do DFC é alta, principalmente em órgãos parenquimais, como os rins, fígado, baço e pulmões, nos quais a sua concentração é muito maior que no plasma²⁷. A absorção da droga por esses tecidos aumenta quando a dose ingerida é maior²⁷. A sua maior concentração, entretanto, é localizada nos tecidos que contêm melanina, como íris, coróide e epitélio pigmentado da retina (EPR)^{29,30}, nos quais a concentração pode ser oitenta vezes maior que no sangue³¹. A

fluorofotometria do vítreo mostrou que a cloroquina atravessa a barreira hemato-retiniana, ao contrário da hidroxicloroquina²⁸.

O DFC sofre transformação hepática, o que resulta em dois metabólitos ativos, a desetilcloroquina e a bidesetilcloroquina³¹. Ao ser descontinuada, a droga desaparece completamente do plasma em trinta a sessenta dias, permanecendo na pele por sete meses²⁷.

A excreção, pelas vias renal e pele, é bastante lenta, causando o acúmulo da droga na retina por anos, mesmo após a interrupção do uso^{29,30}. A alta absorção do DFC pelo EPR e a sua baixa taxa de excreção sugerem que a interrupção da droga não causa a diminuição da sua quantidade na retina³². Acredita-se que a retenção prolongada mantenha o mecanismo de interferência metabólica retiniana³².

1.2.1 TOXICIDADE OCULAR DOS ANTIMALÁRICOS

A toxicidade associada ao DFC e seus precursores, amodiaquina, quinacrina e mepacrina, inclui distúrbios gastrointestinais, prurido, despigmentação da pele e cabelos e agranulocitose³³.

Os sinais e sintomas oculares mais comuns são diplopia e embaçamento visual, relacionados a paresia e cicloplegia, por acometimento do músculo ciliar^{33,34}.

Os primeiros casos de depósito corneano do DFC foram descritos em 1958, por Hobbs e Calnan³⁵. Os depósitos corneanos localizados no epitélio e no estroma subepitelial são comuns, geralmente assintomáticos, e desaparecem progressivamente em seis a oito semanas³⁶. Raramente ocorre comprometimento visual³⁷.

A microscopia eletrônica mostra depósitos intracelulares de fosfolipídios, que formam complexos com a droga e não são metabolizados pelas fosfolipases³⁷.

As alterações observadas pela biomicroscopia com retroiluminação e sob midríase são os depósitos ponteados difusos ou as linhas pigmentadas (córnea *Verticillata*)^{38,39}. Nos casos mais intensos, observam-se linhas mais densas e opacidades grandes isoladas^{38,39}. Alguns autores classificam a intensidade da ceratopatia segundo o tempo necessário, em segundos, para observar os depósitos corneanos^{35,38}. Uma classificação mais simplificada divide a ceratopatia em escores: a ausência de ceratopatia é denominada

grau zero; os depósitos ponteados discretos, grau um; os depósitos lineares leves, grau dois; os depósitos lineares moderados, grau três; os depósitos lineares densos, grau quatro¹⁴.

Em 1963, Bernstein et al. observaram que 50% dos pacientes com acometimento corneano são assintomáticos²⁹ e, Easterbrook, em 1990, encontrou 95% de pacientes acometidos e sem sintomas⁴⁰. Apesar de assintomática, a deposição corneana está presente em cerca de 90% dos pacientes que usam a droga em dose igual a 250 mg/dia⁴¹.

A presença de deposição corneana não significa existência da retinopatia²⁹, mas está relacionada ao acúmulo do DFC nos tecidos e à superdosagem⁴¹.

O acometimento do cristalino foi relacionado ao desenvolvimento de opacidades puntiformes e periféricas na cápsula posterior³⁸.

A retinopatia relacionada ao DFC é o efeito colateral mais temido por ser potencialmente irreversível⁴⁰⁻⁴². Em 1946, Dame*, citado por Leigh et al⁴³, observou alterações no campo visual em pacientes com altos níveis de mepacrina.

*

* Dame LR. *Am J Ophthalmol* 1946; 29:1452.

Em 1957, Cambiaggi relatou o caso de uma paciente portadora de LES, com uso de 500 mg/dia de DFC por dois anos, que desenvolveu alterações pigmentares na mácula e redução da acuidade visual (AV)⁴⁴. O tratamento foi reiniciado após alguns meses com hidroxyclorequina e a paciente evoluiu com diminuição importante da acuidade visual, associada ao campo visual tubular⁴⁴.

Em 1959, Hobbs et al. associaram o uso do DFC ao desenvolvimento da retinopatia, ao descreverem lesões retinianas que consistiam em vasoconstrição, palidez do disco óptico, despigmentação irregular na periferia e aumento da pigmentação ao redor da fóvea⁴⁵. Os pacientes apresentavam diminuição da AV, diminuição da visão noturna e defeitos no campo visual, caracterizados por escotomas paracentrais⁴⁵.

A definição da maculopatia e o método usado para detectá-la produzem incidências que variam de 3,5%⁴⁶ a mais de 40%⁴⁷. Mavrikakis et al. observaram incidência de retinopatia por hidroxyclorequina igual a 3,5% em estudo prospectivo de pacientes com mais de seis anos de uso⁴⁶. A retinopatia secundária ao uso da cloroquina costuma acometer 16% dos usuários em geral⁴⁸.

A definição da retinopatia causada pelos antimaláricos é controversa. Alguns autores a consideram como inicial quando há alterações pigmentares e aparência granular na mácula, associadas a escotomas no campo central com estímulo vermelho, entre quatro e nove graus de fixação⁴⁹. Os pacientes são assintomáticos e os escotomas desaparecem após a interrupção do uso dos antimaláricos^{49,50}.

Outros autores consideram como maculopatia precoce a presença de escotomas paracentrais adquiridos no campo visual, na ausência de alterações fundoscópicas^{51,52}. A maculopatia é considerada estabelecida apenas se há alterações retinianas bilaterais e associadas a alterações reproduzíveis em dois exames de campo visual⁵².

A patogênese da retinopatia relacionada ao DFC não é completamente conhecida. Estudos histológicos mostram evidências de destruição de bastonetes e cones, além de migração de pigmentos⁵³.

Supõe-se que a ligação do DFC à melanina teria um efeito tóxico direto sobre os fotorreceptores como também um efeito indireto, por alteração do metabolismo do EPR, com conseqüente interferência na nutrição dos fotorreceptores⁵⁴.

Em 1962, Potts sugeriu que as células da coróide e do EPR, que contém melanina, seriam responsáveis pela absorção e pelo acúmulo da droga nesses tecidos⁵⁵. A dilatação e congestão próprias dos vasos da coróide podem facilitar o transporte da droga para os tecidos da coróide e da retina⁵⁵.

Experimentos em que o DFC foi administrado a uma variedade de animais, no intuito de reproduzir a retinopatia, causaram mais controvérsia sobre o mecanismo de toxicidade da droga no EPR, na retina e na coróide^{56,57}.

Em 1967, François observou a retinopatia induzida por DFC em coelhos e sugeriu que as alterações iniciais ocorrem no EPR, que perde sua característica pavimentar, seguidas por degeneração dos cones e

bastonetes⁵⁶. Nos estágios finais, ocorre edema das células ganglionares e da camada de fibras nervosas⁵⁶.

Estudos em macacos, realizados por Rosenthal et al. em 1978, mostraram que as alterações iniciais ocorrem nas células ganglionares, seguidas pelos fotorreceptores, e que as alterações do EPR e da coróide são mais tardias⁵⁷.

Sabe-se que as alterações funcionais decorrentes dos antimaláricos ocorrem com maior rapidez nos pacientes portadores de LES, quando comparados a pacientes com outras doenças reumatológicas^{58,59}. A interferência da própria doença no metabolismo retiniano pode facilitar o aparecimento da retinopatia^{58,59}.

Quanto ao quadro clínico, é possível observar a maculopatia evoluir em estadios progressivos de acometimento da acuidade visual, alterações estruturais e funcionais.

As lesões iniciais são perda do reflexo foveolar, halo parafoveal discreto e palidez do EPR⁵².

A maculopatia típica em “olho de boi” é caracterizada por hiperpigmentação foveal central circundada por despigmentação e associada à redução da acuidade visual e ao campo visual tubular⁵².

Na fase mais tardia, ocorre diminuição da AV central e periférica, além de diminuição da visão noturna. Observa-se estreitamento vascular difuso, semelhante ao quadro da retinose pigmentar avançada⁵².

1.2.2 RASTREAMENTO DA RETINOPATIA POR ANTIMALÁRICOS

Vários métodos de exame foram propostos para diagnosticar precocemente a retinopatia tóxica, antes que os danos se tornem irreversíveis^{60-62,65-67}. Até o momento, não há um exame considerado padrão para o diagnóstico precoce da maculopatia. A periodicidade dos exames também é motivo de controvérsia entre os autores, uma vez que a retinopatia tem baixa incidência mas é irreversível⁴³.

Foi sugerida a classificação dos pacientes de acordo com o risco de desenvolverem a retinopatia⁶⁰. Inicialmente, a retinopatia foi associada ao uso crônico e a altas doses cumulativas⁴⁴ ou a altas doses diárias da droga⁴⁵.

De acordo com a Academia Americana de Oftalmologia (AAO), o alto risco de desenvolver a retinopatia tem relação com doses diárias acima de 3,0 mg/kg/dia, alta taxa de gordura corporal e tempo de uso maior que cinco anos⁶⁰. São também consideradas fatores de risco as doenças renais ou hepáticas, doenças retinianas e idade acima de 60 anos⁶⁰. Os pacientes de baixo risco, ou seja, que não possuem nenhum dos fatores de risco mencionados, são submetidos a uma avaliação inicial e avaliações periódicas a intervalos variáveis, de acordo com a idade; os pacientes de alto risco são avaliados anualmente ou a cada três meses, se apresentarem alterações sugestivas de retinopatia⁶⁰.

Riagaudiere et al. usam os mesmos critérios de baixo e alto risco, mas sugerem que os pacientes de alto risco com alterações na fundoscopia devem ser reavaliados a cada seis meses, pelos testes Panel D-15 dessaturado e/ou campo visual dos 10 graus centrais e/ou eletrorretinograma multifocal⁶¹. Se as alterações persistirem, a função da retina deve ser avaliada pelo eletrorretinograma de campo total ou eletrooculograma⁶¹.

O Colégio Americano de Reumatologia considera como fatores de risco doses cumulativas acima de 800 mg, idade acima de 70 anos, doses diárias de hidroxycloquina acima de 6,0 a 6,5 mg/kg/dia e presença de alterações renais ou hepáticas⁶². A avaliação inicial, prévia ao início do uso dos antimaláricos, não é recomendada para pacientes com menos de 40 anos⁶². Após seis meses de uso e boa resposta ao tratamento, o paciente é submetido a avaliação semestral ou anual. A campimetria visual é o exame recomendado e o teste de Amsler também pode ser realizado pelo reumatologista para o rastreamento⁶². Apenas os pacientes com alterações nestes exames ou com mais de dez anos de uso devem ser submetidos a exames mais freqüentes⁶².

Outros autores também consideram que os pacientes com doses apropriadas não necessitam de avaliação inicial⁶³⁻⁶⁵. As diretrizes britânicas propõem que o paciente com uso de dose abaixo de 6,5 mg/kg peso magro/dia de hidroxycloquina, com função renal normal, deve ter a sua acuidade visual medida para perto, sem necessidade de avaliação oftalmológica inicial⁶⁵. A avaliação do oftalmologista só é necessária se ocorrer diminuição da visão para perto ou se o tempo de uso for acima de

cinco anos⁶⁵. Os exames recomendados são: acuidade visual, visão de cores, campo visual com mira vermelha, teste de Amsler, biomicroscopia da córnea e do fundo⁶⁵.

Outros autores propõem avaliações mais freqüentes. O compêndio da Associação Canadense de Farmacêuticos sugere avaliação trimestral dos pacientes em uso crônico de antimaláricos, com medida da AV, biomicroscopia da córnea, fundoscopia e campimetria⁶⁶. O consenso da Associação Canadense de Reumatologia, por sua vez, sugere que os pacientes em uso de dose menor que 6,5mg/kg peso magro/dia de hidroxicloroquina, com funções renal e hepática normais, devem ser avaliados a cada doze ou dezoito meses⁶⁷. A avaliação inclui fundoscopia, campo visual dos 10 graus centrais, acuidade visual, visão de cores e biomicroscopia da córnea⁶⁷.

Além do desenvolvimento de vários protocolos de rastreamento, diversos métodos de exame são estudados, com o objetivo de estabelecer os exames mais sensíveis para o diagnóstico da retinopatia em sua fase precoce e reversível⁶⁰.

Entre os exames mais recentemente estudados, estão o eletrorretinograma multifocal (ERGmf), a autofluorescência do fundo (AFF), a tomografia de coerência óptica (OCT) e a polarimetria a laser (GDx).

A AFF é um exame capaz de detectar alterações precoces do epitélio pigmentado da retina. Apresenta excitação no comprimento de onda igual a 488 nm e emissão nos comprimentos acima de 500 nm⁶⁸. O aumento da autofluorescência indica aumento da concentração de lipofucsina, por

alteração do metabolismo e aumento da fagocitose dos segmentos externos dos fotorreceptores ou por defeito adquirido ou hereditário na fagocitose do EPR. A ausência de autofluorescência indica perda de células do EPR⁶⁸.

Kellner et al. estudaram a AFF em pacientes com retinopatia por DFC e observaram um anel pericentral com aumento da AFF ou um anel pericentral com diminuição da AFF e aumento da mesma na periferia adjacente⁶⁸. A AFF parece ser mais sensível que a oftalmoscopia indireta e tão sensível quanto a angiofluoresceinografia, porém menos sensível que o ERGmf⁶⁸.

A autofluorescência nos comprimentos de onda próximos ao infravermelho, que apresentam excitação com 787 nm e emissão com mais de 800 nm, está relacionada à concentração de melanina⁶⁹. Do mesmo modo que na AFF, a diminuição da autofluorescência indica perda de células do EPR⁶⁹.

O ERGmf mostra objetivamente diminuição de sensibilidade localizada e relacionada a alterações na campimetria visual^{70,71}. As respostas N1 e P1 são menores nos anéis paracentrais um a três, principalmente no anel dois^{72,73}. O ERGmf pode mostrar alterações quando o ERG de campo total é normal e as alterações fundoscópicas são sutis⁷⁴. Foi observada também a recuperação da sensibilidade nos pacientes que suspenderam o uso do antimalárico⁷⁵.

A sequência “MFOFO” utiliza a apresentação de flashes globais em intervalos durante a apresentação dos flashes modulados para enfatizar os efeitos de adaptação de segunda ordem⁷⁶⁻⁷⁸. Esses efeitos de adaptação

parecem ser mais sensíveis para a detecção de retinopatias tóxicas por refletirem a camada externa da retina⁷⁶⁻⁷⁸. Entretanto, a sensibilidade do ERGmf para o rastreamento das retinopatias tóxicas ainda não foi estabelecida⁷⁹.

O eletrorretinograma multifocal por padrão reverso pode mostrar alterações precoces nas células ganglionares⁸⁰. Neubauer et al. observaram diminuição das amplitudes das respostas em pacientes com suspeita de retinopatia por cloroquina⁸⁰.

A OCT de alta resolução é capaz de mostrar descontinuidade entre a junção dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores e afinamento da camada nuclear externa perifoveais nos pacientes sintomáticos e com alterações no campo visual e ERGmf⁸¹.

A polarimetria de varredura a laser com aparelho GDx foi usada para avaliar a camada de fibras nervosas da retina nos usuários crônicos de cloroquina^{82,83}. Os estudos mostram diminuição da espessura da camada de fibras nervosas nestes pacientes^{82,83}, além de relação entre a perda de fibras nervosas e a dose diária⁸².

Outros exames, como o eletrooculograma (EOG), o teste de sensibilidade ao contraste, o teste de fotoestresse, o teste de adaptação ao escuro e o eletrorretinograma (ERG) de campo total não fazem parte da maioria dos protocolos de rastreamento da retinopatia por apresentarem resultados controversos na literatura ou por não terem sido extensivamente estudados.

O EOG é capaz de detectar alterações funcionais induzidas pela cloroquina no EPR⁸⁴. Henkind et al. observaram alterações na maioria dos pacientes com retinopatia precoce⁸⁵. No entanto, o EOG mostra alterações mesmo em pacientes com artrite reumatóide que não fazem uso de antimaláricos⁸⁴. Reduções absolutas ou relativas no EOG também não mostraram relação com a retinopatia precoce ou tardia⁸⁶.

O teste de fotoestresse consiste na iluminação da retina por uma fonte de luz padronizada durante um período específico de tempo, o que produz o efeito da pós-imagem negativa, que age como um escotoma. O tempo de desaparecimento do escotoma é medido subjetivamente pela observação da recuperação da acuidade visual pelo paciente.

Carr et al. observaram aumento do tempo de recuperação visual em usuários de cloroquina e hidroxicloroquina⁸⁷, enquanto Nozic et al. observaram tempo de recuperação macular normal em pacientes com alterações fundoscópicas⁸⁸.

O teste de sensibilidade ao contraste pode ser feito com grades ou optotipos que apresentam tamanhos e intensidades do contraste decrescentes⁸⁹. Os resultados da sensibilidade ao contraste na maculopatia tóxica são bastante controversos. Fleck et al. não observaram resultados anormais⁹⁰, enquanto Bishara e Matamoros encontraram alterações em 44% dos pacientes usuários de antimaláricos⁹¹.

O teste clássico de adaptação ao escuro, para avaliar a função dos bastonetes, não mostra alterações nos usuários de antimaláricos⁹². Exames de adaptação ao escuro mais sofisticados, como a avaliação da resposta dos

cones com luz vermelha e a avaliação da resposta dos bastonetes com luz azul parecem ser mais sensíveis⁹².

O ERG de campo total avalia a função global da retina, o que explica a observação de resultados normais no ERG na presença de maculopatia em “olho de boi”⁹³. O ERG pode apresentar diminuição da amplitude da onda b escotópica⁸⁵, a qual pode voltar ao normal após a descontinuação da droga⁹⁴. Os potenciais oscilatórios também podem estar diminuídos, sugerindo alterações na retina interna⁷⁹. A onda c, relacionada ao EPR e fotorreceptores, pode também apresentar alteração⁹⁵.

Segundo a AAO, os exames recomendados inicialmente e para o seguimento do paciente são o mapeamento da retina e a tela de Amsler ou campimetria visual estática dos 10 graus centrais com mira branca⁶⁰; o teste de visão de cores Panel é opcional e indicado principalmente para afastar as deficiências congênitas nos pacientes do sexo masculino⁶⁰. A retinografia também é opcional e deve ser usada para documentar lesões preexistentes que poderiam ser confundidas com retinopatia inicial⁶⁰. A angiofluoresceinografia da retina e o eletrorretinograma multifocal são indicados apenas nos pacientes com suspeita de retinopatia⁶⁰.

O uso crônico do DFC, justificado pelos seus diversos benefícios, particularmente nos pacientes lúpicos, e a interferência da própria doença sobre a evolução da retinopatia criam um grupo de pacientes com risco possivelmente maior de apresentar toxicidade. Os efeitos tóxicos potencialmente irreversíveis dessas drogas tornaram necessários o estudo e

a discussão sobre a melhor forma de avaliação oftalmológica desses pacientes.

O presente estudo visa avaliar os fatores de risco e comparar os métodos diagnósticos sugeridos pela AAO para o rastreamento da retinopatia por DFC nos pacientes portadores de LES, usuários crônicos do DFC.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são avaliar pacientes portadores de LES, usuários crônicos (por mais de cinco anos⁶⁰) do DFC, quanto a:

1) prevalência da retinopatia por DFC, documentada por dois exames de campo visual (10 graus centrais com mira branca);

2) relação entre fatores de risco (dose diária, dose total cumulativa, tempo de uso, presença de alterações renais ou hepáticas) e prevalência da retinopatia por cloroquina;

3) relação entre os fatores de risco estudados e os achados específicos para retinopatia nos exames: medida da AV, biomicroscopia da córnea, teste de Amsler, biomicroscopia binocular indireta, angiofluoresceinografia da retina, testes de visão de cores e campo visual;

4) sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos para a detecção da retinopatia em relação ao campo visual.

3. MÉTODOS

3.1 ÉTICA E INFORMAÇÃO AOS PACIENTES

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética Interna do Departamento de Oftalmologia e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.2 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado estudo seccional cruzado, no qual foram examinados consecutivamente oitenta olhos de quarenta pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

3.3 OBJETO DE ESTUDO

Foram avaliados pacientes portadores de LES, usuários do DFC por mais de cinco anos. A seleção dos pacientes e a realização dos exames compreenderam o período entre julho de 2007 e abril de 2008.

3.4 SELEÇÃO DE PACIENTES

3.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram avaliados quarenta pacientes consecutivos que preencheram os seguintes critérios:

- 1) comparecimento ao ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo entre o período de julho de 2007 e abril de 2008;
- 2) portadores de LES;
- 3) usuários do DFC por mais de cinco anos;
- 4) ambos os sexos;
- 5) sem restrição de idade;
- 6) sem restrição de raça;
- 7) assinatura do TCLE.

3.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que apresentaram:

- 1) doença ocular;
- 2) história de trauma ocular;
- 3) maculopatia não relacionada ao uso da cloroquina;
- 4) opacidades importantes dos meios;
- 5) erros refrativos acima de cinco dioptrias;
- 6) impossibilidade de comparecer aos retornos;
- 7) recusa em assinar o TCLE.

3.5 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

3.5.1 REVISÃO DOS PRONTUÁRIOS

Os prontuários dos pacientes foram revisados para acessar as comorbidades, tipos de manifestações clínicas e laboratoriais do LES, medicações em uso, dose diária ingerida, tempo de doença, tempo de uso da cloroquina, dose total cumulativa, funções renal e hepática.

3.5.2 CÁLCULO DA DOSE IDEAL

3.5.2.1 SEGUNDO PESO IDEAL

O cálculo da dose ideal levou em consideração o peso ideal⁹⁶, estabelecido pelo índice de massa corporal (IMC). O IMC ideal foi considerado igual a 22 e a dose ideal igual a 3,0 mg/Kg/dia; o peso foi calculado em quilogramas e a altura, em centímetros, como mostra a fórmula (1).

$$22 = \text{peso ideal} / \text{altura}^2 \quad (1)$$

$$\text{Dose ideal} = 3,0 \text{ mg/Kg/dia} \times \text{peso ideal} \quad (1)$$

3.5.2.2 SEGUNDO PESO MAGRO

A dose ideal segundo o peso magro foi calculada segundo a fórmula de James⁹⁷. O peso também foi calculado em quilogramas e a altura, em centímetros, como mostra a fórmula (2).

Para homens:

$$\text{Peso magro} = 1,07 \times \text{peso atual} - 148 (\text{peso atual}^2 / \text{altura}^2) \quad (2)$$

Para mulheres:

$$\text{Peso magro} = 1,10 \times \text{peso} - 128 (\text{peso atual}^2 / \text{altura}^2) \quad (2)$$

$$\text{Dose ideal} = 3,0 \text{ mg/kg/dia} \times \text{peso magro} \quad (2)$$

3.5.3 VISITAS

Os pacientes foram convocados para avaliação oftalmológica em duas etapas. Na primeira consulta, foi feita a explicação dos procedimentos a serem realizados e os pacientes leram e assinaram o termo de consentimento (TCLE). Foram realizados os exames: medida da acuidade visual, refração dinâmica, campimetria visual, refração estática, biomicroscopia da córnea, biomicroscopia binocular indireta, retinografia e angiofluoresceinografia.

Todos os pacientes foram reconvocados uma segunda vez para a realização dos exames: campo visual (segundo exame), testes de Amsler e visão de cores.

3.5.4 EXAMES

3.5.4.1 ACUIDADE VISUAL

Os pacientes foram submetidos a refração dinâmica e estática, com cicloplegia, quarenta minutos após a instilação de uma gota de colírio ciclopentolato 1%. A acuidade visual melhor corrigida em cada olho foi classificada em logMar, de acordo com as especificações do ETDRS⁹⁸.

3.5.4.2 CAMPO VISUAL

O campo visual dos 10 graus centrais foi realizado com mira branca, no aparelho Humphrey (fabricado pela Carl Zeiss Inc.) com a correção para perto calculada pelo aparelho, em cada olho separadamente, com estímulo III, na estratégia SITA FAST. Foram considerados alterados os exames que apresentaram dois ou mais escotomas adjacentes, bilaterais, relativos ou absolutos, centrais ou paracentrais.

Todos os pacientes que apresentaram quaisquer alterações no campo visual foram reconvocados a repetir o exame após aproximadamente três meses. Foram considerados alterados apenas os campos que apresentaram confirmação das alterações encontradas no primeiro campo visual.

3.5.4.3 BIOMICROSCOPIA DA CÓRNEA

A biomicroscopia da córnea foi realizada sob midríase e retroiluminação. A presença ou não de ceratopatia foi observada e descrita como normal (ausência de ceratopatia), infiltrados puntiformes apenas, infiltrados puntiformes e lineares, infiltrados densos isolados.

3.5.4.4 TONOMETRIA

A medida da pressão ocular foi realizada com tonômetro de aplanção de Goldmann, após instilação de uma gota de colírio anestésico e uma gota de colírio de fluoresceína sódica em cada olho.

3.5.4.5 BIOMICROSCOPIA DO FUNDO

A biomicroscopia binocular indireta foi realizada em ambos os olhos, utilizando lente de 78 dioptrias.

3.5.4.6 RETINOGRAFIA E ANGIOFLUORESCEINOGRAFIA DA RETINA

Foi utilizado retinógrafo (Retinal Câmera, TRC50IX, fabricado por Topcon Medical Systems Inc. ou Visucam lite, fabricado por Carl Zeiss Inc.) para a retinografia simples e para a angiofluoresceinografia. Foram utilizados 5 ml do contraste fluoresceína sódica a 20% para a realização da angiofluoresceinografia.

3.5.4.7 TESTES DE AMSLER

A tela de Amsler (fabricado por Richmond Products Inc.), com grade branca em fundo preto (teste de Amsler branco) e com grade vermelha em fundo preto (teste de Amsler vermelho) foi aplicada a cada paciente para a observação subjetiva de escotomas no campo visual. Foi utilizada correção para perto, a 40 cm, e o teste foi aplicado separadamente em cada olho.

3.5.4.8 TESTES DE VISÃO DE CORES

A avaliação das alterações da visão de cores foi realizada pelos métodos Panel D15 (Farnsworth D15, fabricado por Richmond Products Inc.) e HRR (Hardy-Rand-Rittler, fabricado por Richmond Products Inc.), com a melhor correção para perto, em cada olho separadamente, e sob as condições de luminosidade definidas pela Comissão Internacional de Iluminação (CIE).

Para tanto, foi utilizado fundo preto e feita a adaptação de duas lâmpadas fluorescentes. As lâmpadas eram correspondentes à fonte iluminante C, com 15 W, índice de reprodutibilidade de cor (IR) igual a 94% e temperatura de cor igual a 6.500 K (modelo Reptilight, fabricadas por Narva).

A distância necessária entre as lâmpadas e o objeto (peças dos testes de visão de cores) foi medida para garantir a iluminância de 500 lux

sobre o objeto, com o auxílio de um luxímetro (Digital Portable Lux Meter, modelo MLM-1011, fabricado por Minipa).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística utilizou nível de significância igual a 5% ($p \leq 0,05$). O tamanho amostral foi calculado pela proporção para população finita, com erro amostral igual a 9% e erro do tipo 1 igual a 5%, considerando a incidência da retinopatia igual a 16%.

Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar acuidade visual, tempo de doença, tempo de uso da cloroquina, dose cumulativa, dose por quilo de peso ideal, dose por quilo de peso magro, presença de alterações renais e hepáticas com os resultados dos exames (normal *versus* alterado).

O mesmo teste foi utilizado nas comparações da intensidade da ceratopatia com a dose cumulativa e da intensidade dos achados no campo visual com as doses diária e cumulativa.

O campo visual foi definido como teste padrão para o cálculo da sensibilidade e especificidade dos demais exames.

Para comparar os achados no campo visual com os testes Amsler branco, Amsler vermelho, Panel, HRR, biomicroscopia de fundo, angiofluoreceinografia e biomicroscopia da córnea, foi utilizado o Teste Qui-quadrado e, quando necessário, o Teste Exato de Fisher.

Na comparação de achados de normalidade, alterações discretas (escotomas relativos) e intensas (escotomas absolutos) no campo visual com alterações no teste Panel (presente ou ausente) e no teste HRR (normal, leve ou moderada), foi utilizado o Teste Qui-quadrado e, quando necessário, o Teste Exato de Fisher.

4. RESULTADOS

Foram excluídos quatro pacientes, dos quarenta examinados. Um paciente apresentou drusas maculares; houve um paciente com catarata densa e dois apresentaram ametropias acima de cinco dioptrias. Portanto, foram avaliados 36 pacientes (72 olhos). Um paciente apresentou catarata leve em ambos os olhos e não foi excluído (paciente 21; Anexo D, Quadro 5). Um paciente não pôde comparecer para a realização dos exames da segunda etapa (paciente 3; Anexo B, Quadro 3; Anexo C, Quadro 4).

A média de idade dos pacientes foi $39,9 \pm 9,8$ anos e o tempo de doença foi $13,9 \pm 6,6$ anos (Tabela 1; Anexo A, Quadro 2). Dos 36 pacientes, 34 (94,4%) eram do sexo feminino (Anexo A, Quadro 2).

Tabela 1 - Idade (anos), tempo de doença (anos) e tempo de uso da cloroquina (anos) nos usuários crônicos - 2008

VARIÁVEIS	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MEDIANA	MÁXIMO
Idade	39,86	9,82	22	40	65
Tempo LES	13,94	6,56	5	12,5	33
Tempo DFC	11,89	5,09	5	10	23

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: DP: desvio padrão, tempo DFC: tempo de uso da cloroquina, tempo LES: tempo de doença.

A distribuição dos pacientes segundo as manifestações clínicas próprias do LES está relacionada na Tabela 2. Dos 36 pacientes, um apresentava insuficiência renal crônica dialítica e não houve pacientes com hepatopatia (Anexo D, Quadro 5).

Tabela 2 - Distribuição dos usuários crônicos da cloroquina segundo tipo de acometimento do LES - 2008

ACOMETIMENTO	n	%
Cutâneo	32	88,9
Articular	34	94,4
Renal	18	50,0
SNC	2	5,6
Serosite	8	22,2
Hematológico	13	36,1

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP

NOTA: SNC: sistema nervoso central.

Entre as alterações laboratoriais, a positividade para os anticorpos foi: 19,4% Sm; 27,8% DNA; 30,6% Ro; 5,6% La; 13,9% P; 5,6% Acl.

No momento da avaliação, metade dos pacientes usava corticoterapia (prednisona 2,5-60,0 mg/kg/dia) e 26 (72,2 %) pacientes usavam imunossupressores (azatioprina 2,0–3,0 mg/kg/dia, metotrexato 7,5–20,0 mg/semana, talidomida 100 mg/dia, micofenolato de mofetila 2,0–3,0 g/dia ou, ainda, pulsoterapia mensal com ciclofosfamida parenteral). As comorbidades estão relacionadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos usuários crônicos da cloroquina segundo comorbidades - 2008

COMORBIDADE	n	%
HAS	7	19,4
DPOC	1	2,8
Tuberculose	1	2,8
Epilepsia	2	5,6
Distúrbio tireóideo	5	13,9
Osteoartrose	1	2,8
Herpes Zoster	2	5,6
Raynaud	8	25,0
Vasculites	10	27,8
Sd. Sjögren	2	5,6

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, HAS: hipertensão arterial sistêmica, Raynaud: fenômeno de Raynaud.

O tempo de uso do DFC foi igual a $11,9 \pm 5,1$ anos (Anexo A, Quadro 2), a dose cumulativa, igual a $1092,3 \pm 476,6$ g e a dose diária ingerida, de acordo com o peso ideal, igual a $4,4 \pm 0,5$ mg/kg (Tabela 4; Anexo A, Quadro 2). No entanto, quando corrigida por peso magro, a dose diária ingerida foi igual a $5,5 \pm 0,7$ mg/kg (Tabela 4; Anexo A, Quadro 2).

Tabela 4 - Dose diária (mg/Kg), segundo peso ideal e peso magro, e dose cumulativa (g) nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

VARIÁVEIS	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MEDIANA	MÁXIMO
Dose/kg ideal	4,4	0,5	3,7	4,4	5,4
Dose/kg magro	5,5	0,7	3,7	5,4	6,9
Dose cumulativa	1092,3	476,6	456,0	912,0	2099,0

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: Dose/kg ideal: dose diária por quilo de peso ideal, Dose/kg magro: dose diária por quilo de peso magro, DP: desvio padrão.

A acuidade visual dos pacientes estudados variou de 0,4 a -0,2 logMAR no olho direito e de 0,5 a -0,2 logMAR no olho esquerdo, com medianas -0,04 e -0,08 logMAR respectivamente (Tabela 5; Anexo B, Quadro 3).

Tabela 5 - Distribuição da acuidade visual (logMAR), nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

OLHO	AVlogMar		
	MÍNIMA	MEDIANA	MÁXIMA
Direito	0,4	-0,046	-0,2
Esquerdo	0,5	-0,08	-0,2

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: AV logMar: acuidade visual em logMar

O campo visual dos 10 graus centrais foi considerado normal em 61,1% dos pacientes (Gráfico 1; Anexo B, Quadro 3). Entre os pacientes com alterações, houve 30,6% de escotomas absolutos paracentrais e/ou centrais, bilaterais, e 8,3% de escotomas bilaterais relativos, centrais e/ou paracentrais (Gráfico 1; Anexo H, Figuras 5 e 6).

Gráfico 1 - Distribuição dos achados no campo visual nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

Os exames de biomicroscopia binocular indireta e retinografia mostraram alterações granulares na mácula em ambos os olhos de dois pacientes e rarefação do EPR na mácula de ambos os olhos em outros dois pacientes (Tabela 6; Anexo E, Quadro 6; Anexo F, Figura 3). O restante dos pacientes (88,9 %) apresentou exame dentro da normalidade, sem alterações sugestivas de maculopatia tóxica.

Tabela 6 - Distribuição dos achados na biomicroscopia do fundo nos usuário crônicos da cloroquina - 2008

BIOMICROSCOPIA DE FUNDO	n	%
Normal	32	88,9
Rarefação EPR	2	5,5
Aspecto granular	2	5,5

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: EPR: Epitélio pigmentado da retina.

A angiofluoresceinografia da retina foi alterada em três pacientes, que apresentaram “defeitos em janela” por rarefações na mácula em ambos os olhos (Tabela 7; Anexo E, Quadro 6; Anexo F, Figura 3). Não foram observadas alterações em 80,6% dos pacientes. O exame não foi realizado em quatro pacientes que relataram alergia a iodo.

Tabela 7 - Distribuição dos achados na angiofluoresceinografia da retina nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

ANGIOFLUORESCEINOGRRAFIA	n	%
Normal	29	80,6
Rarefação EPR	3	8,3
Não realizada	4	11,1

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: EPR: Epitélio pigmentado da retina.

A presença de retinopatia secundária ao próprio LES foi excluída pelos exames de biomicroscopia binocular indireta e de angiofluoresceinografia da retina, que não mostraram exsudatos

algodonosos, hemorragias retinianas, vasculites ou quaisquer outras manifestações de doença ocular ativa.

A biomicroscopia da córnea foi considerada normal em apenas um paciente. Todos os outros pacientes (97,2%) apresentaram algum grau de depósito corneal da cloroquina: 61,1% apresentaram ceratopatia ponteadada e 36,1% apresentaram ceratopatia ponteadada e infiltrados lineares (Gráfico 2; Anexo D, Quadro 5). Não foram observados infiltrados densos isolados. Todos os pacientes apresentaram pressão intraocular menor que 20 mmHg (Anexo D, Quadro 5).

Gráfico 2 - Distribuição dos achados na biomicroscopia corneana nos usuários crônicos da cloroquina- 2008

FONTE: Ambulatório de reumatologia do HC-FMUSP.

O teste de Amsler branco não mostrou alterações em 86,1% dos pacientes; quatro pacientes apresentaram alterações leves em um dos olhos, um paciente apresentou alterações leves em ambos os olhos e outro

paciente apresentou escotoma anular em ambos os olhos (Tabela 8; Anexo B, Quadro 3).

Tabela 8 - Distribuição dos achados no teste de Amsler branco nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

TESTE DE AMSLER BRANCO	n	%
Normal	62	86,1
Alterações leves	8	11,1
Escotoma anular	2	2,8

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

O mesmo teste com grade vermelha não mostrou alterações em 88,9% dos pacientes; alterações leves foram observadas em um dos olhos de quatro pacientes e em ambos os olhos de um paciente; outro paciente apresentou escotoma anular em ambos os olhos (Tabela 9; Anexo B, Quadro 3).

Tabela 9 - Distribuição dos achados no teste de Amsler vermelho nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

TESTE DE AMSLER VERMELHO	n	%
Normal	64	88,9
Alterações leves	6	8,3
Escotoma anular	2	2,8

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

O Panel D-15 mostrou-se dentro da normalidade em 91,6% dos pacientes; dois pacientes apresentaram defeito tritan leve em ambos os olhos e um paciente não realizou o exame (Anexo C, Quadro 4). A distribuição dos

achados encontrados no HRR está relacionada na Tabela 10 e no Anexo C, Quadro 4.

Tabela 10 - Distribuição dos achados no HRR nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

HRR	OLHO DIREITO %	OLHO ESQUERDO %
Normal	48,6	51,4
Defeito verde-vermelho leve inclassificado	31,4	25,7
Defeito protan moderado	17,1	20,0
Defeito deutan moderado	-	2,8
Defeito deutan médio	2,8	-

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

Na comparação dos fatores de risco com a presença de alterações nos exames, observou-se que, quanto ao tempo de doença, não houve relação significativa com nenhum dos exames realizados.

O tempo de uso do DFC também não apresentou relação com a maioria dos exames. O tempo de uso foi menor para os pacientes com alteração no Amsler vermelho para o olho direito ($p=0,0472$). A angiofluoresceinografia da retina também mostrou tempo de uso significativamente menor ($p=0,0146$) para os pacientes com alterações em ambos os olhos (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Distribuição dos achados na angiofluoresceinografia da retina segundo tempo de uso, nos usuários crônicos da cloroquina-2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

A dose cumulativa foi significativamente menor para a angiofluoresceinografia da retina alterada, em ambos os olhos ($p=0,0153$; Gráfico 4), e para o teste de Amsler vermelho alterado no olho direito ($p=0,047$).

Gráfico 4 – Distribuição dos achados na angiofluoresceinografia segundo dose cumulativa, nos usuários crônicos da cloroquina- 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

Os demais exames não mostraram relação com a dose cumulativa, exceto a biomicroscopia da córnea, pois esta mostrou ceratopatia mais intensa (ceratopatia pontuada e infiltrados lineares), quando a dose cumulativa foi maior ($p=0.0226$, Tabela 11, Anexo D, Quadro 5; Gráfico 5).

Tabela 11 - Distribuição da dose cumulativa segundo intensidade dos achados na biomicroscopia da córnea nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

ALTERAÇÕES	MÉDIA (g)	DP (g)	MÍNIMO (g)	MEDIANA (g)	MÁXIMO (g)
Leves	947,10	436,30	456	912	1.916
Moderadas	1.340,62	469,08	730	1.186	2.099

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: alterações leves: ceratopatia ponteadas; alterações moderadas: ceratopatia ponteadas e infiltrados lineares, DP: desvio padrão.

Gráfico 5 – Distribuição dos achados na biomicroscopia da córnea segundo dose cumulativa, nos usuários crônicos da cloroquina- 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

A dose diária ingerida não mostrou relação com nenhum dos exames, considerando tanto o peso ideal como o peso magro (Tabela 12).

Tabela 12 - Dose diária (mg/Kg segundo peso ideal e peso magro) e dose cumulativa (g) segundo achados no campo visual, nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

VARIÁVEIS	CAMPO VISUAL	
	NORMAL	ALTERADO
Dose/kg ideal	4,38	4,47
Dose/kg magro	5,42	5,62
Dose cumulativa	1132,14	1024,77

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: Dose/kg ideal: dose diária por quilograma de peso ideal, Dose/kg magro: dose diária por quilograma de peso magro.

Quanto às comparações entre os exames realizados, não houve relação significativa entre a acuidade visual e campo visual, acuidade visual e Panel, acuidade visual e HRR e acuidade visual e biomicroscopia da córnea.

Não foi observada também relação significativa entre a acuidade visual e o teste de Amsler vermelho. A acuidade visual do olho direito foi significativamente menor nos pacientes com alterações no Amsler branco ($p=0,0325$, Gráfico 6).

Gráfico 6 – Distribuição da acuidade visual segundo os achados no teste de Amsler branco para o olho direito, nos usuários crônicos da cloroquina- 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

A acuidade visual foi significativamente menor em ambos os olhos para a angiofluoresceinografia da retina ($p=0,0343$ OD e $p=0,026$ OE) e para a biomicroscopia indireta ($p=0,0218$ OD e $p=0,092$ OE), quando estes exames se apresentavam alterados (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Distribuição da acuidade visual segundo os achados na biomicroscopia indireta para o olho direito, nos usuários crônicos da cloroquina- 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

Não houve relação significativa entre acuidade visual e campo visual, acuidade visual e Panel, acuidade visual e HRR e acuidade visual e biomicroscopia da córnea.

O campo visual foi considerado como teste padrão e comparado com todos os exames para o cálculo da sensibilidade e especificidade de cada exame (Tabela 13).

Tabela 13 – Métodos diagnósticos, segundo sensibilidade, especificidade e relação com campo visual, nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

EXAME	SENSIBILIDADE		ESPECIFICIDADE		p	
	%		%			
	OD	OE	OD	OE	OD	OE
Amsler branco	23	23	95	95	0,1338	0,1338
Amsler vermelho	23	23	100	100	0,0437	0,0437
Panel	8	8	100	100	-	-
HRR	77	77	64	64	0,0354	0,0354
Biomicroscopia indireta	21	21	95	95	0,2771	0,2771
Angiofluoresceinografia	17	17	95	95	0,5403	0,5403
Biomicroscopia corneal	100	100	5	5	-	-

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: OD: olho direito, OE: olho esquerdo, p: nível de significância entre cada exame e o campo visual.

A biomicroscopia da córnea não mostrou relação com a presença de alterações no campo visual (Tabela 13).

A biomicroscopia binocular indireta apresentou sensibilidade igual a 21% e especificidade igual a 95%, porém sem relação significativa com o campo visual ($p=0,2771$, Tabela 13). O mesmo ocorreu para a angiofluoresceinografia da retina, com sensibilidade igual a 17% e

especificidade igual a 95%, sem relação com o campo visual ($p=0,5443$, Tabela 13).

O teste de Amsler branco não mostrou relação significativa com o campo visual ($p=0,1338$) e apresentou baixa sensibilidade (23%) e alta especificidade (95%) para os dois olhos. Já o teste de Amsler vermelho apresentou a mesma sensibilidade, porém com maior especificidade (100%) e com relação significativa com o campo visual ($p=0,0437$; Tabela 13).

O teste Panel também apresentou baixa sensibilidade (8% OD e 15% OE) e alta especificidade (100%, Tabela 13). Quando o teste Panel mostrou alterações, o campo visual apresentou escotomas absolutos, mas o inverso nem sempre ocorreu (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos achados no campo visual e Panel, nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

PANEL	CAMPO VISUAL			TOTAL
	ESCOTOMAS	ESCOTOMAS	NORMAL	
	ABSOLUTOS	RELATIVOS		
OD Normal	9	2	22	33
Alterado	1	1	0	2
OE Normal	8	3	22	33
Alterado	1	1	0	2
TOTAL	19	7	44	70

FONTE: Ambulatório de reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: OD: olho direito, OE: olho esquerdo.

Com relação ao teste HRR, a sensibilidade foi alta (77%) e a especificidade foi menor (64%, Tabela 13). Houve relação entre o campo e o teste HRR para ambos os olhos ($p=0,0354$).

A intensidade dos achados no teste HRR também apresentou relação com os achados do campo visual, quando se compararam os achados de normalidade, leves e moderados no HRR *versus* os achados de normalidade, escotomas relativos e absolutos no campo visual ($p=0,0248$, Tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição dos achados no campo visual e HRR, nos usuários crônicos da cloroquina - 2008

HRR		CAMPO VISUAL			TOTAL
		ESCOTOMAS ABSOLUTOS	ESCOTOMAS RELATIVOS	NORMAL	
OD	Normal	2	1	14	17
	Leve	5	2	4	11
	Moderada	3	-	4	7
OE	Normal	1	2	15	18
	Leve	5	1	3	9
	Moderada	4	-	4	8
TOTAL		20	6	44	70

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC-FMUSP.

NOTA: OD: olho direito, OE: olho esquerdo.

5. DISCUSSÃO

Os vários efeitos benéficos atribuídos aos antimaláricos, em particular, nos pacientes com LES, contribuíram para a sua utilização de forma contínua e prolongada²⁰⁻²⁵. O uso crônico, aliado aos efeitos tóxicos potencialmente irreversíveis do DFC, justificam os diversos tipos de rastreamento para diagnosticar a retinopatia em sua fase precoce e reversível^{41,42,60}. Vários métodos de exame foram propostos, sem que um teste padrão tenha sido estabelecido para avaliar as alterações mais precoces ou a pré-maculopatia.

No presente estudo, foram seguidos os critérios de rastreamento da AAO, que sugere a classificação dos pacientes de acordo com o risco de desenvolverem a retinopatia⁶⁰. Além do uso crônico do DFC, todos os pacientes apresentaram em comum outro fator de alto risco para o desenvolvimento da retinopatia: a dose diária alta (maior que 3,0 mg/kg/dia).

A predominância do sexo feminino no grupo estudado era esperada, uma vez que a doença é mais prevalente nas mulheres¹. A idade do grupo seguiu a história natural da doença, que é mais freqüente entre os 15 e 65 anos³.

A dose cumulativa isoladamente não faz parte dos fatores de alto risco considerados pela AAO. Entretanto, estudos anteriores mostraram maior incidência de retinopatia nos pacientes com doses cumulativas maiores que 100 g⁴⁸ e risco aumentado com doses maiores que 300 g⁵³. No grupo estudado, apesar das altas doses cumulativas, não foi observada relação entre dose cumulativa maior e presença de retinopatia. A dose cumulativa foi,

inclusive, menor quando a angiofluoresceinografia da retina e o teste de Amsler vermelho foram alterados e não mostrou relação com outros exames.

Também foi descrita maior incidência da retinopatia nos pacientes obesos, que são geralmente superdosados, uma vez que a cloroquina se deposita no espaço intracelular e não é absorvida pela gordura⁹⁹. Por esta razão, o peso ideal passou a ser considerado no cálculo da dose diária segura, que foi definida como menor que 3,0 mg/kg/dia⁹⁹. Também pode ser considerado, para o cálculo da dose diária, o peso magro¹⁰⁰. Todos os pacientes apresentaram ingestão de dose diária maior que o recomendado, segundo o peso ideal e o peso magro. Entretanto, apesar da superdosagem, não houve maior prevalência da retinopatia nos pacientes com as doses diárias mais altas.

O mesmo ocorreu com os pacientes com maior tempo de uso da droga, que não apresentaram maior prevalência da retinopatia.

O tempo de doença também não está entre os fatores de alto risco considerados pela AAO. Estudo recente de Shinjo et al, 2007, mostrou que, nos pacientes com artrite reumatóide, a evolução para maculopatia em “olho de boi” é mais comum quando o tempo de doença é maior¹⁰¹. No grupo de pacientes lúpicos estudado, o tempo de doença maior não significou maior prevalência da retinopatia. Porém, a maculopatia tardia não ocorreu na maioria dos pacientes e não foi possível comparar o tempo de doença e a intensidade da retinopatia.

As alterações das funções renal e hepática não foram comparadas com os exames por praticamente não estarem presentes nos pacientes

estudados (Anexo D, Quadro 5). A idade também não foi avaliada como fator de risco, pois apenas um paciente apresentou idade maior que 60 anos (paciente 32; Anexo A, Quadro 2).

Deve-se observar que, com exceção dos pacientes com a angiofluoresceinografia da retina e o teste de Amsler vermelho alterados, que apresentaram doses cumulativas menores, o grupo apresentou valores semelhantes de doses diárias e cumulativas nos pacientes com e sem a maculopatia detectada pelo campo visual (Tabela 11). Isto leva a crer que o desenvolvimento ou não da retinopatia, na presença de altas doses diárias e cumulativas, pode depender de outros fatores. Entre os possíveis fatores, estão a susceptibilidade individual do paciente, observada em pacientes com mutações no gene ABCR¹⁰², e a interferência da própria doença no metabolismo retiniano, que facilita o aparecimento da retinopatia^{48,59}.

Portanto, fatores de risco consagrados para o desenvolvimento da maculopatia, como a dose diária e a dose cumulativa, não foram relacionados à maior prevalência da doença no grupo estudado. Estes achados também foram encontrados por outros autores, que observaram alterações em pacientes com baixa exposição à droga⁵⁸ e, por outro lado, ausência de alterações em pacientes com uso prolongado e alta exposição¹⁰³.

A biomicroscopia da córnea mostrou alterações em praticamente todo o grupo, o que foi observado por Easterbrooke em cerca de 90% dos pacientes⁴⁰. No grupo estudado, uma vez que os pacientes apresentaram ingestão de doses maiores que 3,0 mg/kg/dia, a alta prevalência de

ceratopatia era esperada. Da mesma maneira, era esperada ceratopatia mais intensa com doses cumulativas maiores. Por outro lado, a presença da ceratopatia mais intensa não significou maior prevalência de retinopatia. Este achado concorda com a observação de Easterbrooke, segundo a qual “a deposição corneal da cloroquina não tem relação com a presença da retinopatia, mas pode indicar superdosagem”⁴⁰.

A incidência da retinopatia por antimaláricos varia de acordo com a definição e o método utilizados para a sua detecção. De modo geral, espera-se que 16% dos usuários de cloroquina apresentem algum grau de acometimento⁴⁸. No grupo de usuários crônicos do DFC, ou seja, pacientes com alto risco, a prevalência da retinopatia foi alta (38,9%). Prevalência semelhante (40%) foi relatada por Finbloom et al em usuários da cloroquina⁴⁷.

A biomicroscopia binocular indireta e a angiofluoresceinografia da retina foram normais na maioria dos pacientes, mesmo entre os que apresentaram alterações no campo visual. A definição da maculopatia precoce como a “presença de escotomas paracentrais adquiridos no campo visual, na ausência de alterações fundoscópicas”⁵¹, sugere que a maioria dos pacientes com retinopatia apresentou a forma precoce.

Os pacientes com alterações no campo visual, teste de Amsler branco, biomicroscopia binocular indireta e angiofluoresceínografia da retina também apresentaram diminuição da acuidade visual (pacientes 20 e 27; Anexo B, Quadro 3). De acordo com a definição de Easterbrooke, na qual “a maculopatia é considerada estabelecida apenas se há alterações retinianas

bilaterais e associadas a alterações reprodutíveis em dois exames de campo visual⁴¹, estes pacientes podem ser considerados portadores de maculopatia estabelecida. A diminuição da acuidade visual associada ao campo tubular, observados no paciente 27 (Anexo B, quadro 3; Anexo G, Figura 4), caracterizam a maculopatia tardia⁴¹.

A realização de vários exames no mesmo dia, com o objetivo de diminuir as reconvocações dos pacientes, tornou importante facilitar a execução dos exames de campo visual para diminuir o número de falso-negativos e perdas de fixação. Para tanto, foi utilizada a estratégia SITA FAST, que diminui pela metade o tempo de duração do exame em relação à estratégia FASTPAC¹⁰⁵.

Na SITA FAST, os parâmetros globais (desvio da média e desvio padrão), e os regionais (perdas de sensibilidade localizadas) apresentam boa correlação com as estratégias FASTPAC¹⁰⁵, SITA padrão¹⁰⁵ e limiar total¹⁰⁶, mesmo em pacientes com perda perimétrica avançada¹⁰⁷. Apesar de oferecer informações similares a outras estratégias, a SITA FAST não é comumente utilizada no rastreamento das retinopatias tóxicas, o que pode dificultar a comparação dos achados do estudo com resultados da literatura.

Quando comparada à estratégia limiar total, a SITA FAST apresenta maior variabilidade durante o teste (flutuações curtas) em áreas de sensibilidade reduzida¹⁰⁸. Todos os pacientes que apresentaram alterações no primeiro exame foram submetidos a um segundo exame para confirmar a presença da alteração e afastar a possibilidade de erro por variabilidade da resposta durante o teste.

De acordo com os critérios de Anderson, são necessários três ou mais pontos adjacentes com $p < 5\%$ e pelo menos um ponto com $p < 1\%$ para caracterizar a alteração no campo visual¹⁰⁹. No presente estudo, foram considerados dois ou mais pontos adjacentes com pelo menos 5 dB para estabelecer a presença da alteração, seguindo o critério utilizado por Johnson et al.¹⁰³. Entretanto, a profundidade do defeito pode ser maior na SITA FAST, pois a sensibilidade média é 1,5 dB maior, quando comparada à FASTPAC¹⁰⁶.

A perimetria com mira vermelha foi bastante utilizada para detecção de retinopatias tóxicas por aumentar a sensibilidade do rastreamento, ao diminuir a intensidade do estímulo⁵¹. Entretanto, não apresenta vantagem em relação à mira branca⁵¹ por apresentar baixa especificidade e não é utilizada na maioria dos protocolos de rastreamento^{60-64,66,67}. A perimetria azul-amarela, capaz de detectar mais precocemente alterações nas células ganglionares, ainda não foi comparada a outros testes e nem suficientemente avaliada como teste para rastreamento da retinopatia tóxica precoce¹¹⁰.

Os testes de Amsler com grade branca e vermelha são bastante utilizados por sua facilidade de aplicação e sua boa correlação com os escotomas apresentados na perimetria cinética, mesmo nas formas precoces⁵².

O teste de Amsler padrão, com grade branca, é um teste supralimiar, com contraste alto e que pode não revelar áreas com depressão da sensibilidade¹¹¹. O teste com grade vermelha parece aumentar a sensibilidade do rastreamento, ao diminuir a intensidade do estímulo, mas

apresenta baixa especificidade¹¹¹. O uso de filtros polarizados para diminuir a luminância e aumentar a sensibilidade do teste para níveis próximos ao limiar total mostrou aumento da sensibilidade em alguns estudos^{112,113} mas não mostrou benefício em outros¹¹⁴.

No presente estudo, os testes de Amsler apresentaram baixa sensibilidade (23%, Tabela 13) e apenas o exame com grade vermelha apresentou relação com o campo visual. Portanto, os testes de Amsler não se mostraram eficientes como métodos de rastreamento, que requerem alta sensibilidade.

A angiofluoresceinografia da retina mostra hiperfluorescência precoce por aumento da fluorescência da coróide nos locais onde o EPR apresenta perda de melanina⁴¹. Na retinopatia estabelecida, observa-se o padrão de hiperfluorescência oval ao redor da fóvea⁴¹. Easterbrooke observou aniofluoresceinografia normal em pacientes com escotomas relativos no campo visual e hiperfluorescência transmitida por rarefação do EPR em todos os pacientes com escotomas absolutos⁴². No grupo estudado, a angiofluoresceinografia não apresentou relação com os achados no campo visual e não foi um exame útil para o rastreamento.

Os testes de visão de cores apresentam resultados bastante controversos na literatura. Segundo Vu et al.¹¹⁵, “a falta de consenso sobre a utilidade do teste de visão de cores se deve, em parte, à natureza do defeito”. A maioria dos testes de visão de cores só é capaz de detectar defeitos no eixo verde-vermelho e as maculopatias adquiridas costumam causar alteração inicialmente no eixo azul-amarelo¹¹⁶.

A alteração de visão de cores causada pela cloroquina é do tipo azul-amarelo e pode apresentar defeito protan associado nos estágios iniciais, o que a caracteriza como defeito tipo três de Verriest¹¹⁷. A progressão da doença torna o defeito predominantemente verde-vermelho¹¹⁶.

Carr et al. observaram Panel normal nos pacientes com retinopatia precoce³². Nylander observou visão de cores normal mesmo na presença de escotomas no campo visual⁴⁸. Vu et al. sugeriram que o Panel é normal se o campo visual é normal ou apresenta escotomas relativos; porém, se o campo mostrar escotomas absolutos, o Panel será alterado¹¹⁵.

O Panel é um teste desenvolvido por Farnsworth*, em 1947, citado por Bowman¹¹⁸, que utiliza as cores do círculo de Munsel com menos tons e foi designado para separar alterações de cores de intensidade moderada a severa de alterações leves ou ausência de alterações. O exame classifica o tipo de alteração de acordo com o eixo de confusão, ou seja, a área localizada no gráfico de cores na qual o paciente não consegue diferenciar adequadamente as cores¹¹⁸.

* Farnsworth D. The Farnsworth dichotomous test for color blindness. New York: Psychological corporation;1947.

Alguns autores recomendam a utilização do Panel dessaturado^{61,119}. Este teste apresenta menor saturação (pureza) e maior brilho (luminância) do que o Panel padrão, ou seja, é mais pálido e luminoso, o que o torna mais sensível para distinguir entre alterações leves e moderadas^{119,120}.

Atualmente, o Panel D-15 é o teste de visão de cores recomendado pela AAO para avaliação dos usuários de antimaláricos⁶⁰. No grupo estudado, o Panel apresentou sensibilidade baixa (8%, Tabela 13) e não mostrou relação com os escotomas absolutos no campo visual (Tabela 14). Portanto, também não se mostrou útil com exame para rastreamento da retinopatia por DFC.

Outros testes de visão de cores mais específicos para maculopatias adquiridas, como o SPP-2 e o HRR, que possuem pranchas próprias para defeitos adquiridos, foram avaliados em estudo comparativo entre vários testes de visão de cores aplicados a usuários da cloroquina¹¹⁵. Os dois exames mostraram sensibilidade alta (93,3% para o SPP-2 e 78% para o HRR)¹¹⁵. A especificidade foi semelhante para ambos (88,5%)¹¹⁵. O teste de Ishihara, bastante utilizado por apresentar aplicação rápida e fácil⁵¹, mostrou baixa sensibilidade (aproximadamente 42%)¹¹⁵.

O HRR foi aplicado aos usuários crônicos do DFC, apesar de não ser um exame padrão recomendado pela AAO, para avaliar a utilidade de um teste de visão de cores mais específico no rastreamento da retinopatia nos usuários crônicos do DFC.

A versão mais recente do HRR, Richmond Products Inc., Albuquerque, apresenta pranchas pseudoisocromáticas para detectar

deficiências congênitas bastante sensíveis para defeitos protan e deutan^{116,121}. As pranchas próprias para defeitos adquiridos são divididas em duas partes: duas pranchas de rastreamento (5 e 6) e quatro pranchas diagnósticas (21 a 24). As pranchas diagnósticas são quantitativas e permitem avaliar a intensidade do defeito^{116,121}.

No grupo estudado, o HRR apresentou alta sensibilidade (77%) e boa especificidade (64%), que o tornam um bom método para rastreamento. Mais importante, a intensidade dos achados no HRR apresentou relação com a intensidade dos achados no campo visual ($p=0,0248$, Tabela 15).

Os defeitos apresentados no HRR foram predominantemente verde-vermelho leves inclassificados e protan moderados. A alteração verde-vermelho leve sem associação com defeito azul-amarelo pode ser considerada maculopatia precoce. Nozic et al. observaram alterações com o HRR que precedem as alterações da mácula⁸⁸.

No entanto, é possível que as alterações verde-vermelho leves isoladas sejam falso-positivos, como já foi observado em estudo anterior¹¹⁶. Também é possível que a alteração de cores seja secundária ao uso de outras drogas, como a indometacina e o metotrexate, que causam diminuição da sensibilidade retiniana observada no ERG de campo total^{122,123}.

A presença de retinopatia secundária ao próprio LES, que também pode ser responsável pelos diversos achados nos exames realizados, foi excluída pelos exames de biomicroscopia binocular indireta e de angiofluoresceinografia da retina. Porém, é possível que alterações funcionais próprias do LES tenham interferência nos achados dos exames.

Sabe-se que alterações funcionais podem estar presentes nos pacientes com artrite reumatóide mesmo antes do uso dos antimaláricos⁸⁴, o que também é questionado nos pacientes lúpicos.

O tamanho amostral (n) calculado para o estudo foi igual a 40 pacientes. Este cálculo levou em consideração o número de pacientes lúpicos em uso do DFC. O Ambulatório de Reumatologia do Hospital das clínicas atende atualmente cerca de 800 pacientes, todos usuários ou ex-usuários do DFC. Um estudo de Wang et al mostra que, considerando todas as causas de descontinuação do DFC, entre elas, remissão da doença e efeitos colaterais, cerca de 40% dos pacientes interrompem o uso¹⁰⁴. Portanto, o cálculo considerou cerca de 480 pacientes em uso do DFC e incidência da retinopatia igual a 16%⁴⁸.

Apesar do tamanho satisfatório da amostra, vários grupos que apresentaram alterações tiveram número menor que os grupos sem alterações. Esta diferença de tamanho entre os grupos impossibilitou algumas comparações, como a relação entre os achados do campo visual e os achados no Panel e na biomicroscopia corneal (Tabela 13).

Apesar de apresentar maior toxicidade que a hidroxicloroquina¹⁸, o DFC é altamente benéfico aos pacientes lúpicos²⁰⁻²⁵ e apresenta baixo custo. Por seus excelentes resultados terapêuticos, o uso do DFC tende a ser cada vez mais generalizado e prolongado nestes pacientes.

A classificação dos pacientes segundo o risco de desenvolverem a retinopatia seleciona os pacientes que devem ser avaliados em intervalos menores⁶⁰. A alta prevalência da retinopatia encontrada nos usuários

crônicos do DFC justifica a avaliação em intervalos menores dos que os propostos atualmente. Entretanto, o presente estudo mostrou que os fatores de risco não puderam selecionar os pacientes suscetíveis.

A maioria dos exames indicados pela AAO para rastreamento e seguimento da retinopatia por antimaláricos também não foram capazes de diagnosticar a maioria das alterações detectadas pelos campos visuais. A inexistência de um teste padrão para o rastreamento da retinopatia precoce e a observação da progressão da maculopatia tardia mesmo após a interrupção da droga^{101,124-126} tornam necessário o estudo de novos exames para o rastreamento.

Exames possivelmente mais sensíveis, como o ERG multifocal, OCT e GDx ainda requerem estudos sobre a sua sensibilidade. Até o presente momento não há indícios de que estes exames sejam mais sensíveis que a campimetria visual¹²⁷.

A impossibilidade de montar grupos-controle pareados por tempo de doença, sem uso prévio de antimaláricos ou outras drogas que possam interferir na função retiniana, dificulta a caracterização da retinopatia tóxica e o estabelecimento da sensibilidade real de cada exame. Deve-se considerar ainda o custo destes exames e a sua disponibilidade para serem utilizados no rastreamento da retinopatia tóxica.

A realização de exames em intervalos menores e a realização do exame de campo visual e testes de visão de cores mais específicos para as maculopatias adquiridas devem ser considerados nestes pacientes, mesmo quando não há suspeita clínica.

6. CONCLUSÃO

Nos pacientes portadores de LES, usuários crônicos por mais de cinco anos do DFC, foi possível observar que:

1) A prevalência de retinopatia por cloroquina, segundo os campos visuais com mira branca, foi igual a 38,9%.

2) Os fatores de alto risco não apresentaram relação com maior prevalência da retinopatia.

3) Os fatores de risco estudados, dose diária, dose cumulativa e tempo de uso não apresentaram relação com os exames realizados: acuidade visual, biomicroscopia, testes de Amsler, testes de visão de cores e campo visual. A dose cumulativa e o tempo de uso do DFC foram menores quando a angiofluoresceinografia da retina foi alterada. A dose cumulativa foi maior quando a ceratopatia foi mais intensa.

4) A sensibilidade e especificidade dos exames em relação ao campo visual foram, respectivamente: 23% e 95% para o teste de Amsler branco, 23% e 100% para o teste de Amsler vermelho, 8% e 100% para o Panel, 77% e 64% para o HRR, 21% e 95% para a biomicroscopia binocular indireta, 17% e 95% para a angiofluoresceinografia, 100% e 5% para a biomicroscopia da córnea.

5) A intensidade dos achados no HRR teve relação com a intensidade dos achados no campo visual.

7. ANEXOS

ANEXO A

Quadro 2 - Distribuição dos usuários crônicos da cloroquina segundo idade, sexo, tempo de doença (anos), tempo de uso (anos), dose segundo peso ideal e peso magro (kg) e dose cumulativa (g) - 2008

N	IDADE	SEXO	TEMPO LES (ANOS)	TEMPO DFC (ANOS)	DOSE/KG IDEAL (mg)	DOSE/KG MAGRO (mg)	DOSE CUM. (g)
1	35	F	8	6	4,3	5,5	547
2	24	F	18	16	4,7	5,3	1642
3	33	F	10	10	...	...	...
4	35	F	16	14	4,8	6,6	1278
5	37	F	10	9	4,9	6,6	821
6	56	F	15	15	4,5	5,7	1369
7	29	F	5	5	4	4,8	456
8	29	F	10	10	3,9	5,3	912
9	53	F	13	13	5,2	6,9	1186
10	50	F	19	10	4,6	5,2	912
11	29	F	12	11	3,7	5,4	912
12	41	F	27	23	4,3	4,8	2099
13	42	F	11	11	3,7	4,8	1004
14	48	F	24	15	4,1	5,2	1369
15	44	F	15	10	4	5,2	912
16	43	F	13	13	4,3	5,4	1186
17	37	F	9	9	3,9	4,5	821
18	39	F	15	15	5	6,4	1369
19	46	F	9	9	4,2	5,2	821
20	24	F	7	5	4,5	5,3	456
21	52	F	33	15	5	5,9	1369
22	31	F	10	10	4,2	6	912
23	53	F	20	10	5,4	6,8	912
24	41	F	6	6	3,9	5,2	547
25	42	F	12	10	4,4	5,7	912
26	37	F	6	6	4,3	5,1	548
27	46	F	11	8	4,7	5,9	730
28	42	F	10	9	4,7	5,9	821
29	50	F	22	21	5,2	6,1	1916
30	43	F	22	22	4,5	5,2	2008
31	38	F	17	17	4,5	5,4	1551
32	65	F	19	19	4,9	5,7	1734
33	26	M	13	13	3,7	3,7	1186
34	22	F	6	6	4,1	5,4	547
35	36	M	22	22	4,5	5,3	2008
36	37	F	7	5	3,8	4,9	456

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: Dose cum.: dose cumulativa em gramas, dose/kg ideal: dose por quilograma de peso ideal, dose/kg magro: dose por quilograma de peso magro, idade: idade em anos, sexo F: feminino, sexo M: sexo masculino, tempo LES: tempo de doença em anos, tempo DFC: tempo de uso da cloroquina em anos.

ANEXO B

Quadro 3 - Distribuição dos pacientes usuários crônicos da cloroquina segundo acuidade visual (logMAR) e achados nos testes Amsler branco, Amsler vermelho e campo visual – 2008

N	AV logMar		AMSLER BRANCO		AMSLER VERMELHO		CAMPO VISUAL	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	0,20	0,20	nl	nl	nl	nl	nl	nl
2	-0,10	-0,04	nl	nl	nl	nl	nl	nl
3	...	...	...	...	...	...	absolutos	absolutos
4	-0,10	-0,10	nl	nl	nl	nl	absolutos	absolutos
5	-0,10	-0,10	nl	nl	nl	nl	nl	nl
6	-0,06	0,04	nl	nl	nl	nl	relativos	absolutos
7	-0,12	-0,08	nl	nl	nl	nl	nl	nl
8	0,00	0,00	nl	nl	nl	nl	nl	nl
9	0,14	0,22	nl	nl	nl	nl	nl	nl
10	0,06	0,06	temporal	nl	nl	nl	nl	nl
11	-0,10	-0,10	nl	nl	nl	nl	nl	nl
12	-0,20	-0,14	nl	nl	nl	nl	nl	nl
13	-0,04	-0,04	nl	nl	nl	nl	absolutos	relativos
14	0,20	0,12	nl	nl	nl	nl	nl	nl
15	0,06	-0,04	nl	nl	nl	superior	absolutos	absolutos
16	-0,02	-0,12	nl	nl	nl	nl	absolutos	absolutos
17	-0,06	-0,18	nl	nl	nl	nl	nl	nl
18	-0,16	-0,04	nl	nl	nl	nl	nl	nl
19	-0,14	-0,18	nl	nl	nl	nl	absolutos	relativos
20	0,20	0,20	inferior	nl	inferior	nl	absolutos	absolutos
21	0,00	-0,20	nl	nl	nl	nl	absolutos	absolutos
22	-0,20	-0,20	nl	nl	nl	nl	absolutos	relativos
23	0,20	0,20	nl	nl	nl	nl	nl	nl
24	0,06	-0,08	nl	nl	nl	nl	nl	nl
25	0,04	0,04	nl	nl	nl	nl	nl	nl
26	0,00	-0,10	nl	nl	nl	nl	relativos	absolutos
27	0,40	0,50	anel	anel	anel	anel	absolutos	absolutos
28	-0,04	-0,08	nasal	temporal	nasal	nl	relativos	relativos
29	0,00	0,00	nl	nasal	nl	nasal	absolutos	absolutos
30	-0,08	-0,08	nl	temporal	nl	nl	nl	nl
31	-0,16	-0,16	nl	nl	nl	nl	nl	nl
32	-0,06	-0,04	nl	nl	nl	nl	nl	nl
33	-0,10	-0,10	nl	nl	nl	nl	nl	nl
34	-0,20	-0,20	nl	nl	nl	nl	nl	nl
35	0,00	-0,10	nl	nl	nl	nl	nl	nl
36	0,00	0,00	nl	nl	nl	nl	nl	nl

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: absolutos: escotomas absolutos, anel: escotoma em anel, AV log: acuidade visual em logMAR, Amsler Branco: teste de Amsler branco, Amsler Vermelho: teste de Amsler vermelho, nasal: alteração nasal, nl: normal, OD: olho direito, OE: olho esquerdo, relativos: escotomas relativos, superior: alteração superior, temporal: alteração temporal.

ANEXO C

Quadro 4 - Distribuição dos usuários crônicos da cloroquina segundo achados no campo visual e nos testes de visão de cores, Panel D15 e HRR - 2008

	PANEL		CAMPO VISUAL		HRR	
N	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	nl	nl	nl	nl	nl	nl
2	nl	nl	nl	nl	nl	nl
3	...	...	absolutos	absolutos	...	...
4	nl	nl	absolutos	absolutos	nl	nl
5	nl	nl	nl	nl	nl	nl
6	nl	nl	relativos	absolutos	vermelho-verde leve inclassificado	vermelho-verde leve inclassificado
7	nl	nl	nl	nl	nl	nl
8	nl	nl	nl	nl	nl	nl
9	nl	nl	nl	nl	nl	nl
10	nl	nl	nl	nl	nl	nl
11	nl	nl	nl	nl	nl	nl
12	nl	nl	nl	nl	vermelho-verde leve inclassificado	vermelho-verde leve inclassificado
13	nl	nl	absolutos	relativos	vermelho-verde leve inclassificado	protan moderada
14	nl	nl	nl	nl	vermelho-verde leve inclassificado	vermelho-verde leve inclassificado
15	nl	nl	absolutos	absolutos	protan moderada	vermelho-verde leve inclassificado
16	nl	nl	absolutos	absolutos	vermelho-verde leve inclassificado	vermelho-verde/ azul-amarelo leve
17	nl	nl	nl	nl	protan moderada	protan moderada
18	nl	nl	nl	nl	nl	nl
19	nl	nl	absolutos	relativos	nl	nl
20	nl	nl	absolutos	absolutos	protan moderada	protan moderada
21	nl	nl	absolutos	absolutos	vermelho-verde leve inclassificado	protan moderada
22	nl	nl	absolutos	relativos	vermelho-verde/ azul-amarelo leve	vermelho-verde/ azul-amarelo leve
23	nl	nl	nl	nl	nl	nl
24	nl	nl	nl	nl	protan moderada	protan moderada
25	nl	nl	nl	nl	vermelho-verde leve inclassificado	vermelho-verde leve inclassificado
26	nl	nl	relativos	absolutos	vermelho-verde leve inclassificado	vermelho-verde leve inclassificado
27	tritan	tritan	absolutos	absolutos	deutan média	deutan moderada
28	tritan	tritan	relativos	relativos	nl	nl
29	nl	nl	absolutos	absolutos	vermelho-verde leve inclassificado	protan moderada
30	nl	nl	nl	nl	nl	nl
31	nl	nl	nl	nl	nl	nl
32	nl	nl	nl	nl	protan moderada	vermelho-verde leve inclassificado
33	nl	nl	nl	nl	vermelho-verde leve inclassificado	nl
34	nl	nl	nl	nl	protan moderada	protan moderada
35	nl	nl	nl	nl	nl	nl
36	nl	nl	nl	nl	nl	nl

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: absolutos: escotomas absolutos, OD: olho direito, OE: olho esquerdo, nl:normal, relativos: escotomas relativos, vermelho-verde leve inclassificado: alteração vermelho-verde e azul-amarelo leve inclassificável, vermelho-verde/azul-amarelo leve: alteração vermelho-verde e azul-amarelo leve inclassificável.

ANEXO D

Quadro 5 - Distribuição dos usuários crônicos da cloroquina segundo achados na biomicroscopia da córnea, pressão ocular (mmHg) e alterações renal e hepática - 2008

N	BIOMICROSCOPIA DA CÓRNEA		PRESSÃO OCULAR		ALTERAÇÃO	
	OD	OE	OD	OE	RENAL	HEPÁTICA
1	puntiformes	puntiformes	10	10	-	-
2	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	...	...	-	-
3	puntiformes	puntiformes	10	10	-	-
4	puntiformes	puntiformes	18	18	-	-
5	puntiformes	puntiformes	10	10	-	-
6	puntiformes	puntiformes	13	12	-	-
7	puntiformes	puntiformes	14	12	-	-
8	puntiformes	puntiformes	14	14	-	-
9	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	16	16	-	-
10	nl	nl	10	10	-	-
11	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	15	15	-	-
12	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	16	16	-	-
13	puntiformes	puntiformes	15	15	-	-
14	puntiformes	puntiformes	...	...	-	-
15	puntiformes	puntiformes	12	10	-	-
16	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	15	16	-	-
17	puntiformes	puntiformes	12	10	-	-
18	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	15	15	-	-
19	puntiformes	puntiformes	12	11	-	-
20	puntiformes	puntiformes	15	14	-	-
21	puntiformes/lineares catarata leve	puntiformes/lineares catarata leve	12	12	-	-
22	puntiformes	puntiformes	...	...	-	-
23	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	10	12	-	-
24	puntiformes	puntiformes	...	...	-	-
25	puntiformes	puntiformes	10	10	-	-
26	puntiformes	puntiformes	16	16	-	-
27	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	12	12	-	-
28	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	10	10	-	-
29	puntiformes	puntiformes	15	15	-	-
30	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	15	14	-	-
31	puntiformes	puntiformes	12	10	-	-
32	puntiformes	puntiformes	15	15	-	-
33	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	12	12	-	-
34	puntiformes	puntiformes	16	16	presente	-
35	puntiformes/lineares	puntiformes/lineares	13	10	-	-
36	puntiformes	puntiformes	16	18	-	-

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: infiltrados puntiformes: ceratopatia ponteadas, infiltrados puntiformes e lineares: ceratopatia ponteadas e infiltrados lineares, OD:olho direito, OE: olho esquerdo, nl:normal, presente: alteração renal presente.

ANEXO E

Quadro 6 - Distribuição dos usuários crônicos da cloroquina segundo achados no campo visual, biomicroscopia de fundo e angiofluoresceinografia da retina - 2008

	CAMPO VISUAL		BIOMICROSCOPIA DO FUNDO		ANGIOFLUORESCЕINOGRAFIA DA RETINA	
N	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	nl	nl	nl	nl	nl	nl
2	nl	nl	nl	nl	0	0
3	absolutos	absolutos	nl	nl	nl	nl
4	absolutos	absolutos	nl	nl	0	0
5	nl	nl	nl	nl	nl	nl
6	rel	abs	nl	nl	nl	nl
7	nl	nl	nl	nl	nl	nl
8	nl	nl	nl	nl	nl	nl
9	nl	nl	nl	nl	nl	nl
10	nl	nl	nl	nl	nl	nl
11	nl	nl	nl	nl	nl	nl
12	nl	nl	nl	nl	nl	nl
13	absolutos	rel	nl	nl	nl	nl
14	nl	nl	nl	nl	0	0
15	absolutos	absolutos	nl	nl	nl	nl
16	absolutos	absolutos	nl	nl	nl	nl
17	nl	nl	nl	nl	nl	nl
18	nl	nl	nl	nl	nl	nl
19	absolutos	rel	nl	nl	0	0
20	absolutos	absolutos	rarefação	rarefação	rarefação	rarefação
21	absolutos	absolutos	nl	nl	nl	nl
22	absolutos	rel	nl	nl	nl	nl
23	nl	nl	nl	nl	nl	nl
24	nl	nl	nl	nl	nl	nl
25	nl	nl	alt. granulares	alt. granulares	nl	nl
26	rel	absolutos	nl	nl	nl	nl
27	absolutos	absolutos	rarefação	rarefação	rarefação	rarefação
28	relativos	relativos	nl	nl	nl	nl
29	absolutos	absolutos	alt. granulares	alt. granulares	nl	nl
30	nl	nl	nl	nl	nl	nl
31	nl	nl	nl	nl	nl	nl
32	nl	nl	nl	nl	nl	nl
33	nl	nl	nl	nl	nl	nl
34	nl	nl	nl	nl	nl	nl
35	nl	nl	nl	nl	nl	nl
36	nl	nl	nl	nl	rarefação	rarefação

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: absolutos: escotomas absolutos, alt. granulares: alterações granulares, nl: normal, OD: olho direito, OE: olho esquerdo, rarefação: rarefação do epitélio pigmentado da retina, relativos: escotomas relativos.

ANEXO F

Figura 3 – Retinografia e angiofluoresceinografia da retina em usuário crônico da cloroquina (paciente 29) - abril de 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: Achados na retinografia e angiofluoresceinografia da retina:

Retinografia sem alterações aparentes.

Aneritra sem alterações aparentes.

Hiperfluorescência precoce por rarefação do EPR.

ANEXO G

Figura 4 – Teste de Amsler vermelho em usuário crônico da cloroquina (paciente 27) - abril de 2008

FONTE: Ambulatório de Reumatologia do HC- FMUSP.

NOTA: Escotoma anular, olho esquerdo.

ANEXO H

Figura 5 – Campo visual do olho direito em usuário crônico da cloroquina
(paciente 29) - abril de 2008

Figura 6 – Campo visual do olho esquerdo em usuário crônico da cloroquina
(paciente 29) - abril de 2008

8. REFERÊNCIAS

1. Wallace DJ, Dubois EL. *Dubois' lupus erythematosus*. 4a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. Cap: 2, p.161-84: Definition, classification and epidemiology of systemic lupus erythematosus.
2. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic Lupus erythematosus: a review of clinicolaboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64:285-95.
3. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990; 16:617.
4. Teoh SC, Yap EY, Eong KG. Neuro-ophthalmological manifestations of systemic lupus erythematosus in asian patients. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001; 29:213-216.
5. Grimson BS, Simons KB. Orbital inflammation, myositis and systemic lupus erythematosus. *Arch ophthalmol*. 1983; 101:736-8.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the Classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725.
7. Nguyen QD, Foster CS. Systemic lupus erythematosus and the eye. *Int Ophthalmol Clin*. 1998; 38:33-60.
8. Ushiyama O, Ushiyama k, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, Oono S, Nagasawa K. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:705-708.

9. Klinkhoff AV, Beattie CW, Chalmers A. Retinopathy in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(9):1152-6.
10. Glueck HI, Kant KS, Weiss MA, Pollak VE, Miller MA, Coots M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: relation to the presence of circulating anticoagulant. *Arch Intern Med.* 1985; 145:1389-95.
11. Nguyen QD, Uy HS, Akpek EK, Harper SL, Zachs DN, Foster CS. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000, 9:288-98.
12. Klippel JH. Immunosuppressive therapy: antimalarials, cytotoxic agents, and azathioprine. In: Lahita RG. *Systemic lupus erythematosus*. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 933-53.
13. Savage JME. *The ocular side-effects of chloroquine and its derivatives: a review* [dissertation]. London: The City University; 1984.
14. Cullen AP, Chou BR. Keratopathy with low dose chloroquine therapy. *J Am Opt Assoc.* 1985; 57(5):368-372.
15. Page F. Treatment of Lupus erythematosus with mepacrine. *Lancet.* 1951; 2:755-8.
16. Pillsbury DM, Jacobson C. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with chloroquine. *J Am Med Dir Assoc.* 1954; 154:1330-3.
17. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM, Rachid Filho A, Barros RT, Vasconcelos M. Consenso brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2002; 42(6):362-70.

18. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodrigues G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russel AS. Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1988; 57:582-7.
19. Wallace DJ, Dubois EL. *Dubois' lupus erythematosus*. 4a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 563-73: Antimalarial therapies.
20. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3284-90.
21. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfá E. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2004; 50:3610-5.
22. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation*. 1997; 96:4380-4.
23. Hansen EH, Jessing P, Lindewald H, Ostergaard P, Olesen T, Malver EI. Hydroxychloroquine sulphate in prevention of deep venous thrombosis following fracture of the hip, pelvis, or thoracolumbar spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58:1089-93.
24. Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2005; 257:485-95.

25. Chogle AR, Chakravarty A. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: emerging concepts, early diagnosis and management. *J Assoc Physicians India*. 2007; 55:32-40.
26. van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor-necrosis factor alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 1997; 24: 55-60.
27. Sjolin-Fosberg G, Berne B, Blixt C. Chloroquine phosphate: a long term follow-up of drug concentrations in skin suction blister fluid and plasma. *Acta Derm Venereol*. 1993; 73:426-9.
28. Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1726-31.
29. Bernstein H N, Zvaifler N, Rubin M, Mansour AM sr. The ocular deposition of chloroquine. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 1963;2:384-92.
30. Lawwill T, Appleton B, Altstatt, I. Chloroquine accumulation in human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1968; 65:530.
31. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics and metabolism of chloroquine: focus on recent advancements. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 31:257-274.
32. Carr R E, Henkind P, Rothfield N, Siegel, I M. Ocular toxicity of antimalarial drugs. *Am J Ophthalmol*. 1968;66(4):738-44.
33. Hobbs HE, Calnan CD. Visual disturbances with antimalarial drugs, with particular reference to chloroquine keratopathy. *Arch Dermatol*. 1959; 80: 93-9.

34. Bernstein H N. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med.* 1983; 75:25-34.
35. Hobbs HE, Calnan CD. The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet.* 1958; 1(7032):1207–1209.
36. Slowic C, Somodi S, von Gruben C, Richter A, Guthoff R. Detection of morphological corneal changes caused by chloroquine therapy using confocal in vivo microscopy. *Ophthalmologe.* 1997; 94:147-51.
37. Seiler KU, Thiel HJ, Wassermann O. Chloroquine keratopathy as an example of drug-induced phospholipidosis (contribution to the pathogenesis of cornea verticillata). *Klin Monstbl Augenheilkd.* 1997; 170(1):64-73.
38. Hobbs H, Eadie S, Somerville F. Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Br J Ophthalmol.* 1961; 45:284-297.
39. Calkins L. Corneal epithelial changes occurring during chloroquine (Aralen) therapy. *Arch Ophtholmol.* 1958;60(6):981-8.
40. Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol.* 1990 Aug; 25(5):249-51.
41. Easterbrook M. Ocular effects and safety of antimalarial agents. *Am J Med.* 1988;85(4A):23-9.
42. Easterbrook M. Current concepts in monitoring patients on antimalarials. *Aust NZ J Ophthalmol.* 1998; 26:101-3.
43. Leigh IM, Kennedy CTC, Ramsey JD, Henderson WJ. Mepacrine pigmentation in systemic lupus erithematosus. *Br J Dermatol.* 2006;101(2):147-53.

44. Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol*. 1957; 57:451-3.
45. Hobbs H, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*. 1959; 2:478.
46. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfrikakis PP, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55:187-189.
47. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol*. 1985; 12:692-694.
48. Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy. *Acta ophthalmol*. 1967; 45(92):5.
49. Nozic RA, Weinstok FJ, Vignos, PJ. Ocular complications of chloroquine. A series and case presentation with a simple method for early detection of retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1964; 58:774-8.
50. Percival SPB, Behrman J. Ophthalmological safety of chloroquine. *Br J Ophthalmol*. 1969; 53:101-9.
51. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin*. 1999; 39:49-57.
52. Easterbrooke M. The sensitivity of Amsler Grid testing in early chloroquine retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1985; 104:204-207.
53. Bernstein H N, Ginsberg J. The pathology of chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1964; 71:146-53.

54. Ramsey M S, Fine B S. Chloroquine toxicity in the human eye. *Am J Ophthalmol.* 1972; 73 920:229-35.
55. Potts AM. The concentration of Phenothiazines in the eye of experimental animals. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1962; 1:522.
56. François J, Maudgal MC. Experimentally induced chloroquine retinopathy in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1967; 64(5):886-893.
57. Rosenthal AR, Kolb H, Bergsman D, Huxsoll D, Hopkins JL. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey. *Invest Ophthalmol Visl Sci.* 1978; 17(12):1158-75.
58. Nylander U. ocular damage in chloroquine therapy. *Acta ophthalmol.* 1967; 45(92):5.
59. Voipio H. Incidence of chloroquine retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 1966; 44:349-354.
60. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on Screening for chloroquine and hidroxichloroquine retinopathy: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002; 109(7):1377-82.
61. Rigaudiere F, Ingster-Moati I, Hache JC, Leid J, Verdet R, Haymann P, Rigolet MH, Zanlonghi X, Defoort S, LeGargasson JF. Up-dated ophthalmological screening and follow-up management for long-term antimalarial treatment. *J Fr Ophtalmol* 2004;27(2):191-9.
62. American College of Rheumatology. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):723-31.

63. Grierson DJ. Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatologic outpatient clinic. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:188-90.
64. Coyle JT. Hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108(2):243-4.
65. Royal College of Ophthalmologists. *Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening*. London: The College; 2004.
66. Compendium of pharmaceuticals and specialties. 37ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2002.
67. Canadian Rheumatology association. Canadian consensus conference on hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 2000; 27(12):2919-21.
68. Kellner U, Renner AB, Tillak H. Fundus autofluorescence na mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8):3531-8.
69. Kellner U, Kellner S, Weinitz S. Chloroquine retinopathy: lipofuscin and melanin fundus autofluorescence, optical coherence tomography and multifocal eletroretinigraphy. *Doc Ophthalmol*. 2008;116(2):119-27.
70. Lai TYY, Chan W, Haitao L, Lai RYK, Lam DSC. Multifocal eletroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(5):794-807.
71. Halfeld FMR, Maia OO, Takahashi WY. Electrophysiologic findings in chloroquine retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2007;115(2):117-9.

- 72.Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam DS. Visual field and multifocal eletroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Doc Ophthalmol.* 2006;112(3):177-87.
- 73.Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal eletroretinography. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(5):801-9.
- 74.Kellner U, Karus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238:94-7.
- 75.Moschos MN, Moschos MM, Apostopoulos M, Mallias JA, Bouros C, Theodossiadis GP. Assessing hydrxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol.* 2004;108(1):47-53.
- 76.Sutter EE, Shimada Y, Li Y, Bearse Jr MA. Maping inner retinal function through enhancement of adaptive components in the mfERG. *J Opt Soc Am.*1999;52-55.
- 77.Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger MW, Miyake Y. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol.* 2003;106:105-15.
- 78.Penrose PJ, Tzekov RT, Sutter EE, Fu AD, Allen Jr AW, Fung WE, Oxford KW. Multifocal eletroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina.* 2003;23(4):503-12.
- 79.Tzecov RT, Serrato A, Marmor MF. ERG findings in patientes using hydroxichloroquine. *Doc Ophthalmol.* 2004;108(1):87-97.

80. Neubauer AS, Stiefelmeyer S, Berninger T, Arden GB, Rudolph G. The multifocal pattern electroretinogram in chloroquine retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2004;36:106-13.
81. Rodriguez-Padilla JA, Hedges 3rd TR, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski m, Reichel E, Duker JS, Schuman Js, Fujimoto JgG. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(6):775-8.
82. Bonanomi MTBC, Dantas NC, Medeiros, FA. Retinal fiber layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34(2):130-6.
83. 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.
84. Gouras P, Gunkel R. The EOG in CQ and other retinopathies. *Arch Ophthalmol.* 1963;70:629.
85. Henkind P, carr RE, Siegel IM. Early chloroquine retinopathy: clinical and functional findings. *Arch Ophthalmol.* 1964;72:157-65.
86. Neubauer AS, Samari-Kermani K, Welge-Lüssen, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus color vision. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:902-8.
87. Carr R E, Gouras P, Gunkell RD. Chloroquine rethinopathy: early detection by retinal threshold test. *Arch Ophthalmol.* 1966; 75:171.

88. Nozic RA, Weinstock FJ, Vignos PJ Jr. Ocular complications of chloroquine. A series and case presentation with a simple method for early detection of retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1964;58:774-8.
89. Mäntyjärvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:261-6.
90. Fleck BW, Bell AL, Mitchell JD, Thompson BJ, Hurst NP, Nuki G. Screening for antimalarial therapy in rheumatology clinics. *Br Med J.* 1985;291:782-5.
91. Bishara SA, Matamoros N. Evaluation of several tests in screening for chloroquine maculopathy. *Eye.* 1989;3:777-82.
92. Krill AE, Potts AM, Johanson CE. Chloroquine retinopathy. Investigation of discrepancy between dark adaptation and electroretinographic findings in advanced stages. *Am J Ophthalmol.* 1971;71:531-43.
93. Cursiefen C, grunert U, Junemann A. Chloroquine induced bull's eye retinopathy without electrophysiologic changes. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1997;210(6):400-1.
94. Ingster-Moati I, Crochet M, Albuisson E. Electroretinogram "b" wave varies with the posology of the antimalarial treatment. *J Fr Ophtalmol.* 2004;27(9):1007-12.
95. Moschos M, Brouza D, Panagakis E. Onde c et pathologie maculaire. *J Fr Ophtalmol.* 1989;12(10):651-6.
96. Shah B, Sucher K, Hollenberg CB. Comparison for ideal body weight equations and published heigth-weigth tables with body mass index tables for healthy adults in the United States. *Nutr Clinl Pract.* 2006; 3(21):312-319.

97. James WPT. Research on obesity. London: Her Majesty's Stationary office; 1976.
98. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
99. Mackenzie AH. Dose refinements in long term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am J Med*. 1983; 75:40-5.
100. Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*. 2004;13:119-124.
101. Shinjo S, Maia Junior O, Tizziani V, Morita C, Kochen J, Takahashi W, Laurindo I. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1248-53.
102. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy: is retinal toxicity by chloroquine related to Stargardt disease? *Am J Ophthalmol*. 2001; 131(6):761-766.
103. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104:139-144.
104. Wang C, Fortin PR, Li Y, Panaritis T, Gans M, Esdaile JM. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(4):808-15.
105. Roggen X, Herman K, Van Malderen L, Devos M, Spileers W. Different strategies for Humphrey automated perimetry: FASTPAC, SITA standard and SITA fast in normal and glaucoma patients. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2001; 279:233-3.

106. Wild JM, Pacey IE, O'Neil EC, Cunliffe IA. The SITA perimetric threshold algorithms in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40(9):1998-2009.
107. Magacho L, Henderer J, Myers J, Katz J. Concordância entre SITA standard e SITA fast em diferentes níveis de perda de campo visual. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(4)Supl.(Apresentado no XXXII Congresso Brasileiro de Oftalmologia; 10-13 setembro 2003; Salvador, Bahia. Temas Livres).
108. Artes PH, Iwase A, Ohno Y, Chauhan BC. Properties of threshold estimates from full threshold, SITA standard, and SITA fast perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43: E-Abstract 2145.
109. Schimiti RB, Arcieri ES, Avelino RR, Matsuo T, Costa VP. Full threshold vs.Swedish interactive threshold algorithm (SITA) em pacientes glaucomatosos submetidos à perimetria computadorizada pela primeira vez. *Arq Bras Oftalmol.* 2006; 69(2):145-50.
110. Razeghinejad MR,Fatemeh T, Heydar A. Blue-yellow perimetry can be an early detector of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *Med Hypotheses.* 2005;65(3):629-30.
111. Pluenneke AC, Blomquist PH. Utility of red Amsler grid screening in a rheumatology clinic. *J Rheumatol.* 2004; 31(9):1754-5.
112. Almony A, Garg S, Peters RK, Mamet R, Tsong T, Shibuya B, Kitridou R, Sadun AA. Threshold Amsler grid as a screening tool for asymptomatic patients on hydroxichlloroquine therapy. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:569-574.
113. Lee, AG. Hydroxichloroquine screening: Who needs it, when how and why? *Br J Ophthalmol.* 2005; 89:521-2.

114. Easterbrooke M. Comparison of threshold and standard Amsler grid testing in patients with established antimalarial retinopathy. *Can J Ophthalmol*.1992; 27(5):240-2.
115. Vu BLL, Easterbrooke M, Hovis JK. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 1999;106(9):1799-1803.
116. Birch J. Colour vision tests: general classification. In: Foster DH. *Inherited and acquired colour vision deficiencies: fundamental aspects and clinical studies*. Boca Raton: CRC Press;1991. p.215-33.
117. Verriest G. Further studies on acquired deficiency of color discrimination. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 1963;53:185-95.
118. Bowman KJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982;60:907-16.
119. Lanthony P. The desaturated Panel D-15. *Doc Ophthalmol*. 1978;46(1):185-89.
120. Bruni LF, Velasco e Cruz, AA. Sentido cromático: tipos de defeitos e testes de avaliação clínica. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(5):766-75.
121. Bailey JE, Neitz M, Tait DM, Neitz J. Evaluation of an updated HRR color vision test. *Vis Neurosci*. 2004;21(3):431-6.
122. Burns C. Indomethacin, reduced retinal sensitivity and corneal deposits. *Am J Ophthalmol*. 1966; 66:825-35.
123. Ponjavic V, Gränse L, Stigmar EB, Sten A . Reduced full-field electroretinogram (ERG) in a patient treated with methotrexate. *Acta Ophthalmol Scan*. 2004; 82(1):96-9.

124. Easterbrooke M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can J Ophthalmol.* 1992;27(5):237-9.
125. 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.
126. Ehrenfeld M, Nesher R, Merin S. Delayed-onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1986;70:281-6.
127. Marmor, M. The dilemma of hydroxichloroquine screening: new information from the multifocal ERG. [editorial]. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(5):894-5.

9. APÊNDICES

Tela de Amsler com quadriculado branco em fundo preto (Richmond Products,
Albuquerque)

Tela de Amsler com quadriculado vermelho em fundo preto (Richmond Products, Albuquerque)

Score Sheet Template for 15 Disc Color Vision Test

Name: _____ DOB: _____ Test Date: _____

Mode: Binocular _____ or OD _____ OS _____ Tester: _____

Copy this template onto your medical history or plain paper

Binocular Test 1
or OD Test 1

Binocular Re-Test
or OS Test 1

Richmond Products
4400 Silver Ave. SE Albuquerque NM 87108

Richmond Part Number 4428

Prancha pseudoisocromática número 22, HRR (Richmond Products, Albuquerque)

Folha de avaliação, HRR (Richmond Products, Albuquerque)

Teste Pseudoisocromático HRR

Nome..... Data..... Examinador.....

1-4 Série de Demonstração. Quatro Placas. Não Contabilizar.

SCREENING SERIES

Defeito Azul-Amarelo	5 O, X		
	6 O, ▽		
Defeito Vermelho-Verde	7 X, ▸		
	8 O, ▸		
	9 O		
10 X			

	Protan	Deutan	
Defeito Vermelho-Verde Moderado	11		Séries de Análise Screening Normal..... Defeito: Azul-Amarelo..... Vermelho-Verde.....
	12		
	13		
	14		
	15		
Defeito Vermelho-Verde Médio	16		Séries de Análise de Diagnóstico
	17		
	18		
Defeito Vermelho-Verde Grave	19		Protan..... Deutan..... Tritan..... Tetartan..... Inclassificado...
	20		
Total			
Tritan		Tetartan	
Defeito Azul-Amarelo Médio	21		Extensão: Moderada..... Média..... Grave.....
	22		
Defeito Azul-Amarelo Grave	23		
	24		
Total			

4400 Silver Ave SE Albuquerque, NM 87108 USA www.RichmondProducts.com

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD
(.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA**

AValiação DA TOXICIDADE RETINIANA DA CLOROQUINA NOS PACIENTES PORTADORES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

2. PESQUISADOR: Dr. Yoshitaka Nakashima INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 19814

PESQUISADOR AUXILIAR: Dra Luciana Duarte Rodrigues INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 90418

3. CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Oftalmológica

4.. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO x

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5.DURAÇÃO DA PESQUISA :12 meses.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica que envolve pacientes portadores de lupus eritematoso sistêmico tratados com o difosfato de cloroquina. Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você não perderá os benefícios a que teria direito de outra forma. Você será informado sobre toda informação nova que possa surgir durante a pesquisa que possa alterar sua disposição em participar deste estudo. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independentemente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa**

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa

2. **Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais**

A avaliação ocular será realizada por vários métodos: tela de Amsler, campo visual, teste de visão de cores, retinografia, angiofluoresceinografia e eletrorretinograma multifocal. É necessário dilatar as pupilas para a realização de alguns exames. Será necessária a injeção de um contraste derivado do iodo durante o exame de angiofluoresceinografia. Os exames demoram de 10 a 30 minutos para serem realizados e o paciente não precisará ficar internado. Os objetivos estudo são avaliar as alterações na retina relacionadas ao uso do difosfato de cloroquina.

3. Desconfortos e riscos esperados

Os exames oftalmológicos que serão realizados antes e depois da dilatação ocular são exames de rotina, que não causam riscos à visão nem desconforto. A tela de Amsler, campo visual, teste de visão de cores, retinografia, angiofluoresceinografia e eletrorretinograma multifocal são exames considerados não invasivos. A dilatação pupilar é feita através da instilação de colírios como a tropicamida a 1%, a fenilefrina a 10% e o ciclopentolato a 1 %. Os efeitos colaterais destas drogas são raros devido à baixa absorção sistêmica das mesmas quando instiladas no fundo de saco conjuntival. Entre esses efeitos estão: sonolência e alucinações (ciclopentolato); alterações do sistema nervoso central em crianças (tropicamida); crises hipertensivas e arritmias (fenilefrina). A angiofluoresceinografia é realizada após a injeção do contraste fluoresceína sódica a 25% na veia do antebraço. Pode haver sensação de náusea, vômitos, prurido e muito raramente edema de glote e parada respiratória.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

A avaliação da toxicidade da retina pelo uso do difosfato de cloroquina pode beneficiar pacientes que ainda não desenvolveram a toxicidade. Serão estudados fatores que aumentam o risco de desenvolver a doença e os melhores exames para diagnosticá-la precocemente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Exame da retina pela biomicroscopia indireta, medida da pressão ocular, refração e prescrição da receita do óculos, cálculo da dose ideal e segura do difosfato de cloroquina para cada paciente.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você poderá ter acesso a qualquer informação e qualquer dúvida sobre seu caso e de todos os exames que estão sendo realizados, através de seu médico.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não perderá benefícios de tratamento de saúde que de outra forma teria se decidir não participar ou se desistir de participar do estudo a qualquer momento.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa.

Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a confidencialidade de cada paciente.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Qualquer dano a sua saúde decorrente da pesquisa terá assistência neste Hospital sem custo algum. Considera-se um problema de saúde relacionado à pesquisa quando o mesmo tenha sido ocasionado pelos procedimentos exigidos pela pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em caso de dúvidas, contate:

Dra. Luciana Duarte Rodrigues

Telefone: (011) 30696213 (ambulatório de oftalmologia)

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200_ .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)