

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

JOÃO PEDRO ROMERO BRAGA

**Análise da ocorrência de maculopatia induzida por
antimaláricos em pacientes reumáticos do Hospital
das Clínicas de Ribeirão Preto: fatores de risco,
investigação e elaboração de um protocolo de
condutas entre as especialidades de Oftalmologia e
Reumatologia**

RIBEIRÃO PRETO
2022

**Versão Corrigida
JOÃO PEDRO ROMERO BRAGA**

**Análise da ocorrência de maculopatia induzida por
antimaláricos em pacientes reumáticos do Hospital
das Clínicas de Ribeirão Preto: fatores de risco,
investigação e elaboração de um protocolo de
condutas entre as especialidades de Oftalmologia e
Reumatologia**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre em
Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional
em Medicina.

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Louzada
Júnior**

**RIBEIRÃO PRETO
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Braga, João Pedro Romero

Análise da ocorrência de maculopatia induzida por antimaláricos em pacientes reumáticos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto: fatores de risco, investigação e elaboração de um protocolo de condutas entre as especialidades de Oftalmologia e Reumatologia. / João Pedro Romero Braga; orientador Paulo Louzada Junior. - Ribeirão Preto, 2022.

58f.: 3il.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado Profissional em Medicina. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

1. Antimaláricos. 2. Cloroquina. 3. Hidroxicloroquina. 4. Retinopatia. 5. Doenças reumatológicas. 6. Lupus eritematoso sistêmico. 7. Síndrome de Sjögren.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: João Pedro Romero Braga

Título: Análise da ocorrência de maculopatia induzida por antimaláricos em pacientes reumáticos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto: fatores de risco, investigação e elaboração de um protocolo de condutas entre as especialidades de Oftalmologia e Reumatologia

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico esta conquista aos meus pais, Juarez Fortunato Braga e Adriana Braga, pelo apoio incondicional durante toda minha vida, na minha formação como pessoa e como profissional.

À minha namorada Ana Beatriz Bizari Mei, por estar ao meu lado há 10 anos, em todos os momentos, sejam eles bons ou ruins.

Aos meus irmãos, que são exemplos pra mim de pessoas e de profissionais.

À minha avó Idiva Romero, que me mostra diariamente como ser forte durante as adversidades. E também aos meus avós Miguel Romero, João Fortunato Braga e Esmeralda Braga, que já não estão entre nós, porém os sinto constantemente em minha vida.

À minha Tia Silvia Romero Vertoni, que me ensinou até o último momento de sua vida a ter fé.

Por fim, dedico a todos os pacientes que indiretamente participaram deste estudo.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por sempre guiar meus passos e colocar em minha vida pessoas especiais e, acima de tudo, exemplos de seres humanos e profissionais.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Louzada Júnior, por acreditar no meu trabalho e pela oportunidade a mim fornecida. Uma das maiores honras que tive na vida foi ser aluno deste grande mestre.

Agradeço também imensamente à Dra Fabiola Reis Oliveira, pelas incansáveis correções e por todo tempo doado a este projeto. Minha eterna gratidão!

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, por todo ensinamento, principalmente na área de Retina, sem o qual não seria possível a realização do estudo.

À Profa. Dra. Cristina Marta Delben, pela exemplar coordenação do Programa de Pós-Graduação de Mestrado Profissional em Medicina.

À Carmen Celia Bergamo Guitarra, pela incansável ajuda na separação de prontuários durante os dois anos de coleta de dados.

Aos professores membros da banca de exame de qualificação e de defesa, pelo tempo disponibilizado e pela ajuda.

Ao Dr. Igor Neves Coelho e Dr. Moises Moura de Lucena, pela discussão de casos suspeitos de maculopatia e ajuda no desenvolvimento do estudo.

Agradeço a toda equipe de Reumatologia e Oftalmologia, pelo constante atendimento a todos os pacientes.

Apoio Financeiro

*O presente estudo foi realizado com apoio da
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior - Brasil (CAPES)*

Epígrafe

Sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá!

(Ayrton Senna)

Resumo

Braga JPR. **Análise da ocorrência de maculopatia induzida por antimaláricos em pacientes reumáticos do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto: fatores de risco, investigação e elaboração de um protocolo de condutas entre as especialidades de Oftalmologia e Reumatologia.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

Introdução: Doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren (SS) são tratadas com cloroquina ou hidroxicloroquina como medicamentos de primeira escolha há várias décadas. Entre os efeitos colaterais desses medicamentos, a maculopatia é um dos mais graves, pois pode evoluir para perda visual, caso não seja diagnosticada precocemente. Entender o impacto da dose diária, da duração do tratamento e dos fatores de risco concomitantes importa para a redução da ocorrência de toxicidade ocular por essas medicações. Planejamento criterioso para o início da medicação e cuidados durante seu uso devem ser realizados. **Objetivos:** Avaliar a prevalência da toxicidade retiniana secundária ao uso de antimaláricos, identificar possíveis fatores de risco e analisar como é realizado o acompanhamento desses pacientes no Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP); e também elaborar um protocolo de condutas preventivas e de manejo específico entre as especialidades de Oftalmologia e Reumatologia. **Material e Métodos:** Estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários de 300 pacientes com LES e SS, no período de julho de 2020 a janeiro de 2021, acompanhados pelo Serviço de Reumatologia do HCFMRP-USP, em uso crônico de antimaláricos. **Resultados:** Encontrou-se prevalência de maculopatia por antimaláricos de 6,33%. Os principais fatores de risco associados foram a dose diária acima de 2,3 mg/kg para cloroquina e 5 mg/kg para hidroxicloroquina, e o tempo de uso da medicação acima de 10 anos. Observou-se que 39,6% dos pacientes não foram corretamente submetidos ao protocolo de rastreio recomendado pela Academia Americana de Oftalmologia, considerado como padrão. **Conclusões:** Levando em conta a gravidade desse evento adverso, a detecção precoce da toxicidade retiniana induzida pelos antimaláricos permanece um desafio. Como o dano visual irreversível pode, muitas vezes, ser evitado, o rastreamento correto é importante e deve ser colocado em prática.

Palavras-chave: Antimaláricos. Cloroquina. Hidroxicloroquina. Retinopatia. Doenças reumatológicas. Lúpus eritematoso sistêmico. Síndrome de Sjögren.

Abstract

Braga JPR. **Analysis of the occurrence of antimalarial drug-induced maculopathy in rheumatic patients at the Hospital das Clínicas in Ribeirão Preto: risk factors, investigation and development of a protocol of conduct between the specialties of Ophthalmology and Rheumatology.** Dissertation (Master's Degree) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Ribeirão Preto. 2022.

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome (SS) have long been treated with chloroquine or hydroxychloroquine. Among the side effects of these drugs, maculopathy is a disabling damage that can progress to visual loss if not early diagnosed. Understanding the impact of the daily dose, duration of treatment and concomitant risk factors is important to reduce the occurrence of ocular toxicity. Therefore, a careful screening, both for the start of the medication and during its use, must be performed. **Objectives:** To assess the prevalence of retinal toxicity secondary to the use of antimalarials, the associated risk factors, and to evaluate how these patients are being monitored at the Hospital das Clínicas in Ribeirão Preto (HCFMRP-USP). Afterward, we intend to develop a specific management protocol between the specialties of Ophthalmology and Rheumatology. **Material and Methods:** Retrospective study through the analysis of medical records of 300 outpatients with SLE and SS by the Rheumatology of HCFMRP-USP, in chronic use of antimalarials. **Results:** The prevalence of chloroquine maculopathy in this study was 6.33%. The main associated risk factors were a daily dose above 2.3 mg/kg for chloroquine and 5 mg/kg for hydroxychloroquine, and duration of medication use over 10 years. It was observed that 39.6% of the patients were not correctly submitted to the screening protocol recommended by the American Academy of Ophthalmology. **Conclusions:** Considering the severity of this adverse effect, the early detection of antimalarials-induced retinal toxicity remains a challenge. As irreversible visual damage can often be avoided, correct tracking is important and must be put into practice.

Key words: Antimalarials. Chloroquine. Hydroxychloroquine. Retinopathy. Rheumatological diseases. Systemic lupus erythematosus. Sjogren's syndrome.

Lista de Figuras

Figura 1 - Maculopatia em <i>Bull's Eye</i>	21
Figura 2 - Fluxograma da Proposta de avaliação oftalmológica inicial e sequencial para pacientes portadores de LES e SS, candidatos ao uso ou usuários crônicos de antimálaricos.....	25
Figura 3 - Gráfico com distribuição de outras doenças oculares	37
Figura 4 - Fluxograma proposto pelo HC-FMRP-USP.....	49

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Representação dos fatores de risco para retinopatia por HCQ e CQ.....	23
Tabela 2 -	Representação da sensibilidade e especificidade dos testes oftalmológicos para a detecção da retinopatia associada ao uso crônico da cloroquina	25
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes por sexo e etnia	36
Tabela 4 -	Distribuição dos casos de outras doenças oculares.....	37
Tabela 5 -	Distribuição dos pacientes com alteração em exames oftalmológicos e o total de exames realizados	38
Tabela 6:	Porcentagem de determinado fator de risco entre os pacientes com maculopatia	39
Tabela 7 -	Representação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia e razão de verossimilhança dos testes oftalmológicos entre os pacientes submetidos ao protocolo da Academia Americana de Oftalmologia	40
Tabela 8 -	Representação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia e razão de verossimilhança dos testes oftalmológicos entre os pacientes submetidos ao protocolo da Academia Americana de Oftalmologia e com presença de fator de risco.....	41

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAO-	Academia Americana de Oftalmologia
CQ-	Cloroquina
CV-	Campo visual
ERG-	Eletrorretinograma
EPR-	Epitélio pigmentar da retina
HCFMRP-USP-	Hospital das Clínicas Da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HCQ-	Hidroxicloroquina
LES-	Lupus eritematoso sistêmico
mfERG -	Eletrorretinograma multifocal
OATP1A2-	<i>Organic anion-transporting polypeptide 1A2</i>
OCT-	Tomografia de coerência ótica
SS-	Síndrome de Sjogren
VPN-	Valor preditivo negativo
VPP-	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Justificativa para realização do estudo.....	27
1.2. Impacto esperado	28
2. OBJETIVOS	29
2.1. Objetivos primários.....	30
2.2. Objetivos secundários	30
3. MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1. Aspectos éticos	32
3.2. Delineamento do estudo.....	32
3.3. Critérios de inclusão	33
3.4. Critérios de exclusão	33
3.5. Variáveis analisadas.....	33
3.6. Análise estatística	34
4. RESULTADOS.....	35
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÕES	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
8. ANEXO.....	53
9. APÊNDICE.....	57

1- Introdução

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) são medicações antimaláricas introduzidas como tratamento de doenças reumáticas a partir da década de 1950, desde então são amplamente utilizadas como tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras doenças, com resultados satisfatórios¹. A duração da terapia para a maioria das doenças reumáticas não está claramente definida, porém seu uso é defendido por tempo indeterminado nos pacientes com LES, pois previne a ocorrência de reativação da doença². A HCQ é o único medicamento comprovadamente capaz de aumentar a taxa de sobrevivência em pacientes com LES³. A droga é recomendada para todos os pacientes diagnosticados com LES, desde que não haja contraindicações, pois atuam no controle da atividade da doença (articular, cutânea, hematológica), incluindo efeito sinérgico em pacientes com nefrite lúpica em terapia imunossupressora indutora de remissão (azatioprina, micofenolato de mofetil ou ciclofosfamida), e nos fatores de risco relacionados com os danos cumulativos da doença (como dislipidemia, resistência à insulina e eventos tromboembólicos)⁴⁻⁷.

Alguns eventos adversos podem ocorrer com o uso dos antimaláricos e a toxicidade ocular é a mais conhecida. Embora rara, a retinopatia é um evento grave e a principal preocupação expressa pela maioria dos pacientes e clínicos que utilizam tratamento⁸. A retinopatia é tipicamente detectada em fase tardia, quando o paciente torna-se sintomático, pois já ocorreu lesão nos fotorreceptores e no epitélio pigmentar da retina. Nessa fase, a retinopatia pelo antimalárico é percebida no exame de fundoscopia como maculopatia em alvo (*bull's eye*), e é provável que haja deterioração adicional da função visual nessa etapa, mesmo após a descontinuação do tratamento³. O desafio de assegurar bom manejo preventivo a esse evento adverso deve-se ao fato de que, frequentemente, pode ser difícil identificar alterações retinianas nos estágios iniciais, quando o paciente é assintomático e não apresenta qualquer alteração clínica à fundoscopia. Na sua forma avançada, a maculopatia pode levar à perda irreversível da visão central⁸.

As lesões que a HCQ ou CQ causam nos olhos são caracterizadas por degeneração perifoveolar progressiva dos fotorreceptores e células do epitélio pigmentar. Esta degeneração é classificada em quatro estágios: a primeira fase "pré-clínica" correspondendo a fundo de olho e acuidade visual normais, seguida por

maculopatia "clínica", relacionada a anomalias no fundo de olho ou na acuidade visual; a seguir, pelo estágio de *bull's eye* (Figura 1) e, finalmente, cegueira^{9,10}. Outras alterações oculares podem ocorrer com depósitos corneanos no epitélio e estroma subepitelial (córnea verticillata), geralmente assintomáticas, que não guardam relação com a toxicidade retiniana e são reversíveis, caso a droga seja descontinuada. A córnea verticilata pode se apresentar como pontos brancos ou como linhas radiais, em espiral, de amarelo a acastanhado, vistas na córnea à biomicroscopia¹¹.

Figura 1 - Maculopatia em *Bull's Eye*



O mecanismo de toxicidade retiniana dos antimaláricos ainda não está bem compreendido. Altas doses experimentais promovem efeitos agudos no metabolismo das células da retina, mas não está claro como esses efeitos se relacionam com o curso lento e insidioso que caracteriza o estado clínico da toxicidade¹². Os antimaláricos têm afeição pela melanina, molécula abundante na retina^{13,14}. Autores

sugerem que a HCQ cause danos na retina por meio da inibição da autofagia, como resultado do aumento do pH lisossômico das células do epitélio pigmentado da retina (EPR) e do bloqueio da ligação dos autofagossomos aos lisossomos. Essa interferência na autofagia também causa aumento na concentração de lipofuscina nas células EPR, que por sua vez está ligada à degradação dos fotorreceptores¹⁵. O mecanismo de perda de visão devido à toxicidade da HCQ foi atribuído a alterações no epitélio pigmentado da retina, que causa acúmulo de lipofuscina e perda de fotorreceptores¹⁴. Na verdade, o acúmulo de lipofuscina está implicado em muitas doenças degenerativas da retina, em particular na degeneração de fotorreceptores¹⁶, e a HCQ inibe a autofagia das células do EPR, inibindo os mecanismos de armazenamento lisossomal da lipofuscina; resultando, assim, em seu acúmulo intracelular¹⁷. Além disso, essas drogas são agentes alcalinizantes, que inibem a atividade dependente do pH do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos 1A2 (OATP1A2)¹⁸. Essa inibição impede a reciclagem de todo-transretinol nas células do epitélio pigmentado¹⁹. Esse acúmulo de todo-transretinol novamente leva ao acúmulo de lipofuscina. No entanto, vários autores sugerem que o dano retiniano inicial não ocorre no EPR, mas sim nas células ganglionares e que as outras camadas retiniais só são afetadas depois^{20,21}.

A prevalência de retinopatia por HCQ é mais baixa em estudos que utilizam modalidades de rastreamento mais antigas do que naqueles em que são aplicados métodos altamente sensíveis de detecção. Em estudos utilizando métodos mais tradicionais de avaliação, como relato da perda visual, fundoscopia, telas de Amsler e de cores, entre outros, o risco estimado de retinopatia por HCQ variou de 0,4% a 1,9%²²⁻²⁴. Em contrapartida, aqueles que usaram modalidades mais sensíveis de triagem padrão (CV, OCT e eletrorretinograma - ERG), a prevalência de retinopatia por HCQ variou de 1,6% a 8,0%, sendo de 5,2% a 7,5% nos pacientes tratados com HCQ por períodos maiores que cinco anos²⁵⁻²⁹. A prevalência geral de retinopatia por HCQ, detectada pela tomografia de coerência óptica (OCT) ou campo visual (CV), foi de 7,5%, e a gravidade abrangeu estágios leve, moderado e grave. O maior desses estudos incluiu 2.361 pacientes tratados com HCQ por mais de cinco anos (média de 12 anos de tratamento)²⁵.

A dose diária da medicação e o tempo de uso afetam a prevalência da toxicidade retiniana pelos antimaláricos. Browning e Lee²⁹ encontraram prevalência de retinopatia menor entre os pacientes tratados com HCQ em doses diárias inferiores a 400 mg, e maior nos pacientes em uso de 400 mg/d ou mais.

Existem muitos fatores de risco já reconhecidos e implicados no aparecimento da retinopatia. Os mais importantes são a dose diária e o tempo de uso dos antimaláricos. Doses diárias superiores a 5 mg/kg de HCQ e 2,3mg/kg de CQ por tempo prolongado, especialmente maior que cinco anos, estão associadas a maior risco. Doenças renais, uma vez que os rins são o principal mecanismo de depuração dos antimaláricos, e a diminuição da função, leva uma concentração sérica mais elevada e uso concomitante de tamoxifeno também são descritos. Outros fatores de risco potenciais incluem distrofias retinianas e degenerações maculares prévias uma vez que afetam o bom funcionamento do epitélio pigmentado da retina. Importante ressaltar que pacientes asiáticos apresentam padrão precoce de toxicidade retiniana diferente daqueles com ascendência europeia^{25,30}. A Tabela 1 mostra os fatores de risco com suas associações¹⁵. O uso preferencial de HCQ é recomendado pela menor chance de acarretar efeitos colaterais oculares comparativa à CQ⁸.

Tabela 1 - Representação dos fatores de risco para retinopatia por HCQ e CQ.

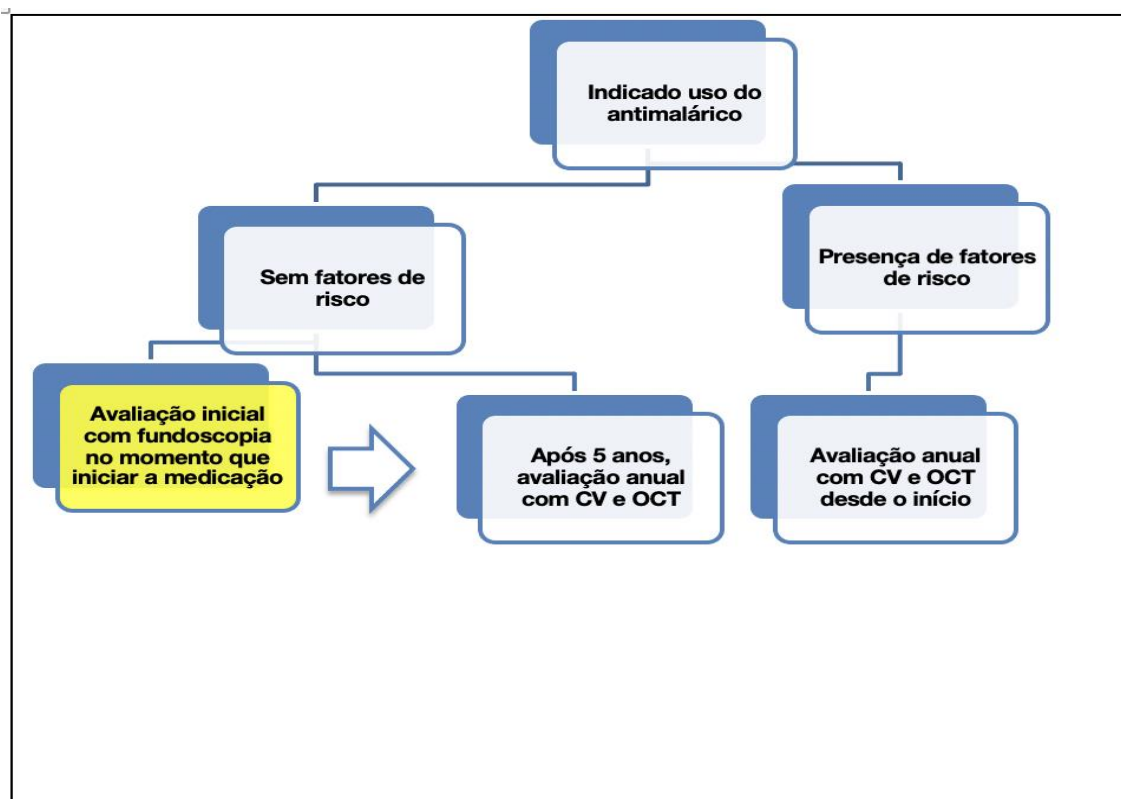
Fatores de Risco	Detalhes
Dose diária >5 mg/kg/dia por peso atual (HCQ)	O maior estudo sugere que a dosagem baseada no peso corporal oferece melhor previsão do risco de retinopatia.
Dose diária >2,3mg/kg/dia por peso atual (CQ)	
Dose diária >6,5 mg/kg/dia por peso ideal	Principalmente em pacientes obesos, embora essa associação seja controversa.
Uso prolongado da medicação	Risco aumentado acima de cinco anos de uso.
Dose cumulativa alta	Alguns estudos sugerem aumento do risco com exposição >600-1.000 g
Doença Renal Crônica	Risco aumentado nos estágios 3, 4 e 5 da doença renal crônica.
Uso de tamoxifeno	Risco aumentado com uso concomitante de tamoxifeno por mais de seis meses.
Doença macular prévia	Pode afetar a triagem e a sensibilidade a HCQ/CQ.

HCQ= Hidroxicloroquina; **CQ=** Cloroquina.

O último consenso de recomendação para rastreio de toxicidade retiniana induzida pelos antimaláricos, da Academia Americana de Oftalmologia (AAO), em 2016, recomenda a realização de exame oftalmológico completo o qual inclui acuidade visual, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia sob midríase para detecção de condições preexistentes antes do início da medicação. O CV e o OCT podem ser úteis, apesar de não essenciais na primeira avaliação, a menos que constatadas anormalidades. No primeiro ano de uso da droga, é recomendada nova avaliação. Em seguida, um novo rastreio deve ser realizado após serem completados os primeiros cinco anos de exposição ao medicamento e, a partir desse momento, avaliações anuais são recomendadas. Nos pacientes com fatores de risco, um rastreio mais precoce deve ser proposto, a ser realizado todos os anos com exames de fundo de olho, CV e OCT, desde o início do uso da medicação¹². Esse esquema de seguimento está demonstrado na Figura 2.

Além da avaliação oftalmológica regular, com acuidade visual e fundoscopia, podem ser realizados CV, retinografia, OCT, ERG e autofluoresceinografia. A OCT associada ao CV são os exames mais utilizados^{12,30}. A Tabela 2 mostra a sensibilidade e especificidade dos testes oftalmológicos para a detecção da retinopatia associada ao uso da CQ³.

Figura 2 - Fluxograma da Proposta de avaliação oftalmológica inicial e sequencial para pacientes portadores de LES e SS, candidatos ao uso ou usuários crônicos de antimálaricos



*CV : Campo Visual ; OCT : Tomografia de Coerência Óptica; mfERG: eletrorretinograma multifocal

Tabela 2 - Representação da sensibilidade e especificidade dos testes oftalmológicos para a detecção da retinopatia associada ao uso crônico da cloroquina.

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade(%)
Eletrorretinograma multifocal (mfERG)	92,9	86,9
CV 10-2	85,7	92,5
OCT	78,6	98,1
CV 10-2 + mfERG	100	82,2
CV 10-2 + OCT	89	92,5
mfERG + OCT	100	86,0

*mfERG: Eletrorretinograma multifocal; CV 10-2: Campo Visual; OCT: Tomografia de coerência óptica

O CV usa pontos fixos de luz, mostrados ao paciente em diferentes níveis de intensidade, que correspondem ao arranjo topográfico dos fotorreceptores retinianos. É um exame acessível e fácil de realizar, não requer dilatação da pupila ou aplicação de anestesia tópica, apesar de ser relativamente demorado. Por ser um exame subjetivo pode exigir várias repetições até que os pacientes produzam um teste confiável ou seja com menos de 20% de falsos positivos (responde a um estímulo na mancha cega), menos de 20% de falsos negativos (não responde a um estímulo supralimiar) e com poucas perdas de fixação. Porém é um teste que apresenta alta sensibilidade. O aspecto mais relevante do exame de CV, indicador de toxicidade no padrão 10-2 com estímulo de luz branca (o mais recomendado), é a existência de um defeito em anel parcial ou completo entre 2-6 graus, com preservação da sensibilidade central, e no padrão 24-2 é a presença de um escotoma central afetando um ou mais dos quatro pontos da área de fixação³.

As imagens do fundo de olho (retinografia colorida) são para fins de documentação e não servem como ferramenta de diagnóstico, por si só, podendo mostrar uma descoloração da retina temporal à fóvea.

A OCT é um teste de imagem não invasivo que utiliza ondas de luz para capturar imagens tomográficas transversais de alta resolução da retina. É um exame rápido, objetivo e específico, porém geralmente não detecta alterações em estágios iniciais. Dentre as alterações que podem ser visíveis à OCT, destacam-se: defeitos no EPR, perda da membrana limitante externa e da zona elipsoide e afinamento da camada nuclear externa temporal. Porém, um dano inicial pode ser reconhecido como interrupção focal distinta da camada de fotorreceptores, em certos casos. A OCT pode não ser tão sensível quanto o CV ou o mfERG, mas é definitivo quando aponta afinamento regional com padrão típico^{3,12}.

A autofluorescência é um teste rápido e sensível, mas se feita tardiamente o dano já pode estar instalado e, na maioria vezes, de forma irreversível. A imagem gerada por esse exame pode revelar dano parafoveal com área de aumento da autofluorescência, que pode preceder as alterações vistas na OCT. É especialmente valiosa em fornecer uma visão topográfica dos danos no polo posterior³.

O eletrorretinograma multifocal (mfERG) é o teste isolado com melhor sensibilidade para detectar alterações retinianas precoces, seguido pelo CV 10-2. O

mfERG é um teste objetivo que mede os impulsos elétricos amplamente através da retina; gera respostas locais, graficamente, através do polo posterior, e pode, objetivamente, documentar depressão parafoveal ou extramacular na retinopatia precoce. No entanto, o mfERG requer equipamento adequado e bem calibrado, profissionais experientes para executá-lo e interpretá-lo, e está disponível apenas em grandes centros clínicos e em alguns consultórios especializados, além de seu alto custo^{3,12}.

Em resumo, a toxicidade retiniana é um sério dano oftalmológico por não ser tratável. Observou-se, porém, que a visão central pode ser preservada se o dano for reconhecido antes das alterações do EPR. Com a monitorização adequada durante o tratamento, dificilmente se observa evolução para a “retinopatia em olho de boi”, a lesão clássica associada a essas drogas. Estudo recente demonstrou que apenas 5% dos reumatologistas e 15% dos oftalmologistas são familiarizados aos protocolos de rastreio³¹. Apesar de oftalmologistas geralmente assumirem a responsabilidade primária pela avaliação e pelo seguimento ocular desses pacientes, é importante que reumatologistas estejam familiarizados com os testes oftalmológicos e quando eles devem ser usados. Entender o impacto da dose diária, duração da terapia e fatores de risco associados ao desenvolvimento de toxicidade retiniana tem importância significativa na redução da incidência de complicações.

1.1 Justificativa para realização do estudo

A CQ é uma medicação muito usada em pacientes reumatológicos, principalmente para a terapêutica de artrite reumatoide, síndrome de Sjögren (SS) e LES e, em muitos deles, o tratamento se estende por tempo prolongado. O seu uso em longo prazo pode trazer complicações retinianas e ser necessária a interrupção do tratamento, justificando a importância do seguimento oftalmológico. O Hospital das Clínicas Da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) é um centro de referência regional para tratamento desses doentes, o que torna o levantamento de dados sobre os casos tratados com CQ muito relevante. Além disso, é premente conhecer qual protocolo de condutas está sendo realizado para acompanhamento oftalmológico nesse centro.

1.2 Impacto esperado

Espera-se que este projeto possa contribuir e impactar o melhor uso desta medicação nos pacientes reumatológicos, e permitir maior segurança no seu tratamento.

2. Objetivos

2.1 Objetivos primários

Avaliar, por meio de estudo retrospectivo:

- 1) A prevalência de toxicidade retiniana causada pela CQ e HCQ;
- 2) Os fatores de risco envolvidos como tempo de uso, dosagem diária e comorbidades,
- 3) A porcentagem de pacientes em uso da medicação que esteve efetivamente submetida a algum protocolo de triagem durante o tratamento.

2.2 Objetivos secundários

Estabelecer e padronizar um protocolo para o rastreamento da toxicidade retiniana secundária ao uso de antimaláricos, aplicáveis para os serviços de Reumatologia e Oftalmologia do HCFMRP-USP.

3. Material e Métodos

3.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, Processo nº 4.137.750 (Anexo).

3.2 Desenho do estudo

O serviço de reumatologia do HCFMRP-USP acompanha, anualmente, cerca de 800 pacientes com LES e 400 com SS em seus ambulatórios. Assim sendo, as doenças LES e SS foram objeto do presente estudo.

Foi realizado estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários de pacientes acompanhados durante o ano de 2019 pela equipe da reumatologia, e em uso de CQ, no HCFMRP-USP. Os prontuários médicos de 300 pacientes foram examinados para coleta dos dados, entre junho e dezembro de 2020. Não foi pré-determinado nenhum critério diagnóstico para maculopatia, e sim uma análise baseada no que havia sido descrito no prontuário com relação ao diagnóstico.

O tamanho amostral calculado foi de 300 pacientes, com intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5%. A fórmula utilizada para cálculo do tamanho da amostra para uma estimativa confiável da MÉDIA POPULACIONAL (μ) foi:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha/2} \cdot \sigma}{E} \right)^2$$

Em que:

n = Número de indivíduos na amostra.

$Z_{\alpha/2}$ = Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado.

σ = Desvio-padrão populacional da variável estudada.

E = Margem de erro ou erro máximo de estimativa. Identifica a diferença máxima entre a média amostral (\bar{X}) e a verdadeira média populacional.

3.3 Critérios de inclusão

- 1) Pacientes com diagnóstico de LES e SS seguidos nos ambulatórios de reumatologia, em uso de CQ ou HCQ, durante o ano de 2019;
- 2) Idade entre 18 e 80 anos;
- 3) Ambos os sexos.

3.4 Critérios de exclusão

- 1) Pacientes que abandonaram o seguimento;
- 2) Registros médicos incompletos ou extraviados, como por exemplo impossibilidade de saber tempo de uso da medicação ou ano do diagnóstico.

3.5 Variáveis analisadas

- Idade;
- Sexo;
- Tipo de doença reumatológica;
- Medicação em uso;
- Dose diária do medicamento (CQ ou HCQ);
- Tempo de uso do medicamento(anos);
- Ano do diagnóstico da doença;
- Fatores associados a maior risco de maculopatia;
- Outras alterações retinianas preexistentes ou adquiridas;
- Comparação entre o rastreio proposto e o efetivamente realizado;
- Exames complementares realizados para diagnóstico da maculopatia, como OCT e CV.

Estes parâmetros estão discriminados na ficha de coleta de dados (Apêndice).

3.6 Análise estatística

A avaliação estatística deste estudo foi baseada em uma análise descritiva das variáveis qualitativas, apresentadas em proporção de ocorrência em relação ao total de casos. Os resultados foram apresentados em percentagem, sendo as principais: a distribuição por sexo, etnia, por diagnóstico, tipo de medicação usada, exposição a fatores de risco, aplicação correta do protocolo de rastreio e presença de maculopatia. E ainda, avaliação das variáveis quantitativas como tempo de uso da medicação, dose em mg/kg e dose diária.

4. Resultados

Foram revisados os prontuários médicos de 300 pacientes em seguimento no ambulatório de Reumatologia do HCFMRP-USP, com diagnóstico de LES ou SS, ou ambos. Dos 300 pacientes incluídos, 245 (81,6%) tinham diagnóstico de LES, 33 (11%) de SS, e 22 (7,3%) tinham associação de ambos os diagnósticos. Trinta e cinco pacientes eram do sexo masculino (11,6%) e 265 do sexo feminino (88,3%). Com relação à cor da pele, 24 (8%) pacientes eram negros, 51 (17%) pardos e 225 (75%) brancos. No subgrupo dos pacientes lúpicos (n=245), 211 eram do sexo feminino, 176 brancos, 24 negros e 45 pardos. Quanto ao grupo de 33 pacientes com diagnóstico de SS, 32 (96,9%) eram do sexo feminino, 30 brancos e três pardos. De 22 pacientes com ambos os diagnósticos, todos eram do sexo feminino, 19 brancos e três pardos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por sexo e etnia

	Total de pacientes	Sexo Feminino n (%)	Branco n (%)	Negros n (%)	Pardos n (%)
LES	245	211 (86,1%)	176 (71,8%)	24 (9,7%)	45 (18,3%)
SS	33	32 (96,9%)	30 (90,9%)	0 (0%)	3 (9%)
LES + SS	22	22 (100%)	19 (86,3%)	0 (0%)	3 (13,6%)

*SS= Síndrome de Sjogren; LES= Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Com relação ao uso de antimaláricos, foi possível observar que a maioria dos pacientes (62,3%) era de usuários de CQ 250 mg, 29% usavam HCQ 400mg e 8,6% haviam utilizado ambas as medicações. Detectou-se doença renal em 55,3% dos pacientes, sendo que a maioria era composta de nefrite lúpica. Em 13,3% foi encontrada alguma doença oftalmológica concomitante, dentre essas: glaucoma (n=3/300), nevus de coroide (n=1/300), rotura de retina (n=1/300), retinite lúpica (n=6/300), retinopatia hipertensiva (n=2/300), uveíte posterior por toxoplasmose (n=6/300), cicatriz retiniana por infecção pela rubéola (n=1/300), degeneração macular relacionada à idade (n=4/300), retinose pigmentar (n=1/300), buraco macular (n=1/300), neurite óptica (n=1/300), degeneração lattice (n=1/300) e descolamento de retina (n=1/300). Em 8% dos pacientes, não foi possível excluir

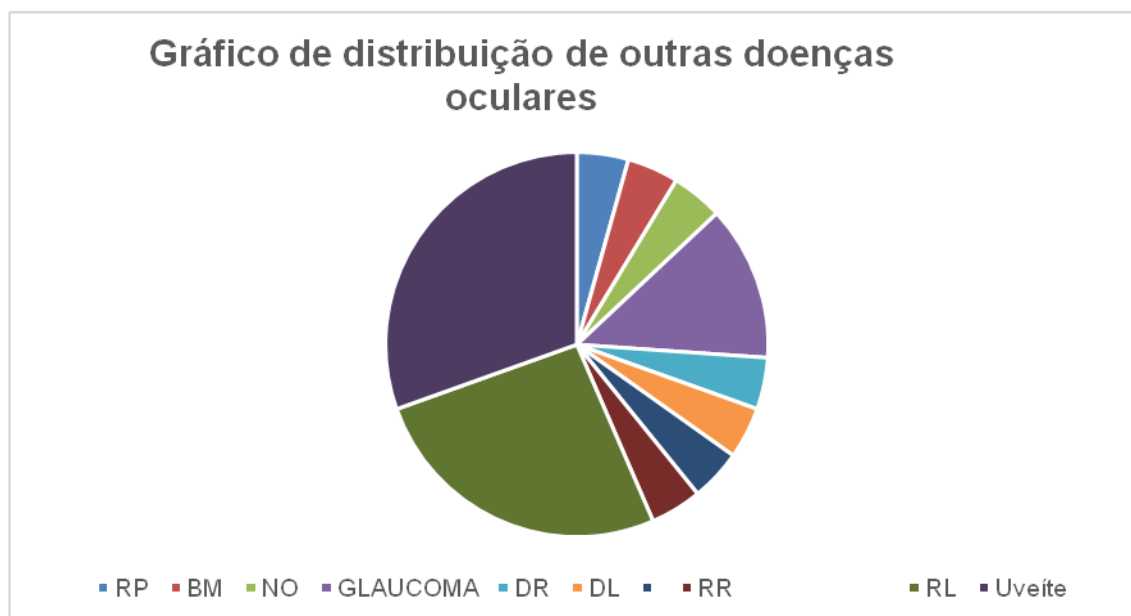
doença oftalmológica prévia, pois não possuíam exame ocular registrado nos prontuários (Tabela 4 e Figura 3).

Tabela 4 - Distribuição dos casos de outras doenças oculares

Doença retiniana preexistente	Glaucoma	NC	RR	RL	Uveíte Toxo e Rubéola	RP	BM	NO	DL	DR
Número de pacientes	3	1	1	6	7	1	1	1	1	1

***NC**= Nevus de Coroide; **RR**= Rotura de Retina; **RL**= Retinite Lúpica; **RP**= Retinose Pigmentar; **BM**= Buraco Macular; **NO**= Neurite Óptica; **DL**= Degeneração Lattice; **DR**= Descolamento de Retina.

Figura 3 - Gráfico com distribuição de outras doenças oculares



***NC**= Nevus de Coroide; **RR**= Rotura de Retina; **RL**= Retinite Lúpica; **RP**= Retinose Pigmentar; **BM**= Buraco Macular; **NO**= Neurite Óptica; **DL**= Degeneração Lattice; **DR**= Descolamento de Retina.

Além disso, de modo geral, os pacientes com LES, fizeram uso da medicação por tempo significativamente maior em relação àqueles com SS. A média, em anos, de uso da medicação em pacientes com SS foi de 3,65 anos, enquanto que naqueles com LES, a média foi de 9,63 anos. Nos pacientes com ambos os diagnósticos, a média aproximada foi de 6,2 anos.

A ocorrência de maculopatia por CQ foi de 6,33% (n=19/300 pacientes). O diagnóstico de maculopatia foi feito com base em achados sugestivos à fundoscopia ou em exames como OCT, CV e também mfERG. Dos 19 pacientes apontados com suspeita de maculopatia, 15 apresentavam alteração sugestiva no CV e na OCT, um paciente apresentava alteração no mfERG e CV e um tinha alteração descrita apenas ao mfERG. Outros dois pacientes apresentaram relatório de avaliação médica oftalmológica externa ao serviço terciário (Tabela 5). Dos 300 pacientes avaliados no estudo, 149 haviam realizado OCT, 150 CV e 270 haviam sido submetidos a pelo menos um exame de fundo de olho. Os exames foram realizados nos mesmos aparelhos em todos os pacientes, sendo a OCT realizada no Spectralis Heidelberg Engineering, o CV realizado no Humphrey e o mfERG no Diagnosys.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com alteração em exames oftalmológicos e o total de exames realizados

Exames	OCT	CV	mfERG	FO
Número de pacientes com exame alterado (Total de exames realizados)	13 (149)	12 (150)	4	10 (270)

*OCT= Tomografia de Coerência Óptica; CV= Campo Visual; mfERG= Eletrorretinograma multifocal; FO= Fundo de Olho.

Aproximadamente 84,2% dos pacientes com toxicidade retiniana (n=16/19) eram do sexo feminino, 19 (100%) tinham diagnóstico de LES, 18 (94,7%) usuários de CQ e um paciente usou tanto CQ quanto HCQ ao longo da doença. Dos 18 pacientes usuários de CQ e com maculopatia, 17 estavam submetidos a doses acima de 2,3 mg/kg/dia, considerada tóxica. O paciente usuário de ambas as medicações recebeu doses diárias de 2,5mg/kg/d de CQ ou doses diárias de 4 mg/kg/d de HCQ durante o tratamento. Dos 19 pacientes, 18 faziam uso da droga,

no mínimo, há 10 anos. A média do tempo de uso da medicação entre os pacientes com maculopatia foi de 15,1 anos, sendo a mediana de 14 anos, a moda com valores de 10 e 16 anos; sendo, portanto, bimodal, a variância aproximada de 27,4 anos e o desvio padrão aproximado de 5,23 anos.

Entre os pacientes com maculopatia, 68,4% tinham doença renal e 21% tinha alguma doença oftalmológica prévia. Desses pacientes com doença renal, apenas 3 (15%) tinham o clearance de creatinina menor do que 60. Não foi observada em nenhum paciente a associação de uso de tamoxifeno e maculopatia por CQ. Observou-se que dos 19 pacientes com toxicidade, 17 eram brancos e dois pardos (Tabela 6).

Importante destacar que dos 19 pacientes, 17 eram assintomáticos, um paciente apresentava sintoma de baixa acuidade visual e outro relatava queixas, porém devido a outros problemas oftalmológicos.

Tabela 6: Porcentagem de determinado fator de risco entre os pacientes com maculopatia

Fator de Risco	Pacientes com Maculopatia (EM %)
Doença Renal	68,4%
Doença Retiniana Prévia	21 %
Tempo de uso acima de 10 anos	94,7 %
Dose acima de 2,3 mg/kg/d por peso real para cloroquina	94,4%

No presente estudo, entre os pacientes que realizaram corretamente o protocolo da AAO (N=181), o CV apresentou sensibilidade de 86,6%, especificidade de 98,1%, valor preditivo positivo (VPP) de 81,2%, valor preditivo negativo (VPN) de 98,7%, acurácia de 97,2% e razão de verossimilhança de 49,95. Já a OCT, entre esses pacientes (N=181), mostrou sensibilidade de 86,6%, especificidade de 97%, VPP de 72,2%, VPN de 98,7%, acurácia de 96,1% e razão de verossimilhança de 28,7. Entre os pacientes que foram corretamente rastreados e com fator de risco (N=168), o CV apresentou sensibilidade de 84,2%, especificidade de 98,6%, VPP de 88,9%, VPN de 98%, acurácia de 97% e razão de verossimilhança de 62,7 ; a OCT

demonstrou sensibilidade de 86,6%, especificidade de 97%, VPP de 72,2%, VPN de 98,7%, acurácia de 96,1% e razão de verossimilhança de 28,7. A combinação dos dois exames (CV + OCT) entre os pacientes corretamente submetidos ao protocolo da AAO mostrou sensibilidade de 100%, especificidade de 98,7%, VPP de 86,6%, VPN de 100%, acurácia de 98,8% e razão de verossimilhança de 76,9%. E por fim, a combinação dos dois exames (CV + OCT) entre os pacientes corretamente submetidos ao protocolo da AAO e com fator de risco apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 98,7%, VPP de 86,6%, VPN de 100%, acurácia de 98,8% e razão de verossimilhança de 76,9% (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Representação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia e razão de verossimilhança dos testes oftalmológicos entre os pacientes submetidos ao protocolo da Academia Americana de Oftalmologia

	CV	OCT	CV + OCT
Sensibilidade	86,6	86,6	100
Especificidade	98,1	97	98,7
VPP	81,2	72,2	86,6
VPN	98,7	98,7	100
Acurácia	97,2	96,1	98,8
RV +	49,95	28,7	76,9

***CV**= Campo visual; **OCT**= Tomografia de coerência óptica; **VPP**= Valor preditivo positivo; **VPN**= Valor preditivo negativo; **RV**= Razão de verossimilhança positiva.

Tabela 8 - Representação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia e razão de verossimilhança dos testes oftalmológicos entre os pacientes submetidos ao protocolo da Academia Americana de Oftalmologia e com presença de fator de risco

	CV	OCT	CV + OCT
Sensibilidade	84,2	88,6	100
Especificidade	98,6	97	98,7
VPP	88,89	72,2	86,6
VPN	98	98,7	100
acurácia	97	96,1	98,8
RV	62,7	28,7	76,9

***CV**= Campo visual; **OCT**= Tomografia de coerência óptica; **VPP**= Valor preditivo positivo; **VPN**= Valor preditivo negativo; **RV**= Razão de verossimilhança positiva.

Observou-se que 78,6% (n=236/300) dos pacientes foram submetidos a um exame oftalmológico inicial, ou seja, à realização de um exame de fundo de olho considerado como *baseline*, conforme recomendado pela AAO. Além disso, notou-se que 60,3% (181) deles foram corretamente submetidos ao protocolo de rastreamento recomendado pela AAO, ou seja, à realização de um exame oftalmológico incluindo fundoscopia sob midríase para detecção de condições preexistentes ao início da medicação e, posteriormente, à triagem anual realizada após os primeiros cinco anos de exposição ao antimalárico, com CV e OCT. Um percentual significativo dos doentes (39,6%) não foi submetido corretamente ao protocolo de rastreamento. Dentre os principais motivos para o não seguimento correto, podem ser citados: não comparecimento na interconsulta para oftalmologia e falta de encaminhamento da reumatologia para oftalmologia.

5. Discussão

A ocorrência descrita de retinopatia por HCQ é mais baixa em estudos que utilizam modalidades de rastreamento mais tradicionais, do que naqueles em são usados métodos altamente sensíveis²⁵. Em cinco estudos que utilizaram modernas modalidades de triagem padrão (CV, OCT e ERG), a prevalência de retinopatia por HCQ variou de 1,6% a 8,0% e foi de 5,2 a 7,5% em pacientes tratados com HCQ por mais de cinco anos²⁵⁻²⁹. Melles e Marmor²⁵ encontraram prevalência geral de retinopatia por HCQ de 7,5%. Este número alto foi, provavelmente, devido ao fato de que modernas técnicas de imagem utilizadas são capazes de detectar doenças mais precocemente do que os métodos diagnósticos mais antigos conseguem. Nesse mesmo estudo, mostrou-se que a utilização de uma dose diária de HCQ superior a 5,0 mg/kg está relacionada à chance de 10% de desenvolver toxicidade retiniana em 10 anos e de 40% após 20 anos de uso. Os pacientes tratados com doses de HCQ entre 4,0 e 5,0 mg/kg/d apresentaram 2% de chance de desenvolver toxicidade retiniana em 10 anos e 20% após 20 anos de uso. Quando os pacientes foram tratados com HCQ em doses diárias inferiores a 5,0 mg/kg, o risco de desenvolver retinopatia foi baixo no início, mas aumentou com a duração do tratamento, variando de menos de 1% durante os primeiros cinco anos, para menos de 2% aos 10 anos e para 20% após 20 anos de uso²⁵.

O presente estudo, realizado no HCFMRP-USP, avaliando a qualidade do monitoramento dos pacientes em uso de antimaláricos com modernas técnicas de rastreamento e exames recomendados pela AAO disponíveis, como OCT, CV e ERG, permitiu encontrar alta taxa de maculopatia, obtendo-se prevalência de 6,33% de maculopatia por CQ, à semelhança de estudos mais recentes encontrados na literatura²⁵. Esses dados reforçam a importância da aplicação de protocolos para *screening* da toxicidade¹².

A AAO atualizou, em 2011, as recomendações para o rastreio da retinotoxicidade provocada pelos antimaláricos. De acordo com esse documento, os fatores associados a maior risco de desenvolvimento de retinotoxicidade são: duração do tratamento maior que cinco anos, dose cumulativa acima de 1000 g, dose diária de HCQ maior que 400 mg/dia (ou >6,5 mg/Kg/dia pelo peso ideal), idade mais avançada (pacientes acima de 60 anos), disfunção hepática ou renal e doença retiniana concomitante (particularmente, outras maculopatia)¹².

O tratamento com doses maiores de HCQ, especialmente quando se utiliza o cálculo da dose diária baseado no peso, foi aceito como fator de risco principal para retinopatia. No entanto, o método de medida de peso (peso real ou peso ideal) usado nesses cálculos é uma questão controversa. As diretrizes sobre dosagem de HCQ originaram-se de estudos em modelos animais sobre a farmacologia da CQ e HCQ, nas décadas de 1950 e 1960. Em macacos, os repositórios de tecido identificados com as maiores concentrações desses compostos foram a retina e coroide. Músculo e fígado são outros grandes repositórios de CQ nos tecidos; muito pouco da droga foi depositado no tecido adiposo¹⁵. Estudo subsequente de farmacocinética em ratos relatou achados semelhantes⁶.

Como as recomendações atuais sobre a dosagem dessas medicações aconselham 6,5 mg/kg de peso corporal ideal, é importante ter um valor comparável no peso corporal real para auxiliar na interpretação dos dados populacionais. Observando-se a distribuição de pacientes, comparando o uso da medicação por peso corporal real com o uso por peso corporal ideal, verificou-se que 6,5 mg/kg de peso corporal ideal corresponderia a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal real²⁵.

A dosagem alta diária, com base no peso corporal magro, e a dose cumulativa total parecem ser os melhores indicadores. Os maiores riscos são encontrados em pacientes que recebem doses diárias superiores a 6,5 mg/kg de HCQ, de acordo com o peso corporal magro, e dose cumulativa de 1.000 g. De acordo com esses parâmetros, a toxicidade ocorreria por volta de sete anos do regime de dosagem típico de 400 mg/dia¹.

Os achados do presente estudo apontam que 94,7% dos pacientes tinham, no mínimo, 10 anos de uso da droga e a maioria (>90%) utilizava doses acima de 2,3 mg/kg/dia de difosfato de CQ, de acordo com o peso real. Observou-se, ainda, que 68,4% dos pacientes com maculopatia eram portadores de doença renal. Esses números reforçam os dados da literatura que apontam para os mesmos fatores de risco, dose, tempo de tratamento e presença de comorbidades¹². Neste estudo, detectou-se a maculopatia apenas em pacientes com LES, com média significativamente maior no tempo de uso da medicação em relação àqueles com SS. Sendo a média de 9,63 anos nos pacientes com LES e 3,65 naqueles com SS.

Sabe-se que a HCQ acarreta menor chance de desenvolvimento da maculopatia. O presente estudo revelou que a maioria dos pacientes diagnosticados com toxicidade retiniana era usuária de CQ em detrimento da HCQ. Esse uso preferencial da CQ ocorreu devido ao menor custo da droga, comparativamente à HCQ, e ao seu largo acesso gratuito pelo Sistema Único de Saúde. Deve-se levar em consideração o fato de a maioria dos pacientes dos ambulatórios de reumatologia do HCFMRP-USP eram usuários de CQ e não HCQ, por motivos de fornecimento em sistemas de alto custo. Os achados do presente estudo também mostram que o tempo de uso da medicação ao lado de doses diárias mais altas são os principais fatores de risco, principalmente naqueles pacientes em uso por mais de 10 anos. Ainda corroborando os dados da literatura, revelou-se a maior prevalência de maculopatia em indivíduos brancos, não obstante a amostra de pacientes brancos com LES também fosse maior.

No presente estudo, a razão de chances (odds ratio) entre pacientes com doença renal e sem doença renal foi de 2,5 ou seja não significativo, o que pode ser explicado pelo fato de apenas 3 pacientes dos 19 com maculopatia, possuírem um clearance de creatinina menor que 60, uma vez que a AAO estabelece como fator de risco, doença renal nos estágios 3,4 e 5, ou seja um clearance menor do que 60 (12).

Constatou-se que 39,6% dos pacientes não foram corretamente submetidos ao rastreamento baseado no protocolo recomendado pela AAO. Isso ocorreu em um hospital terciário que dispõe dos instrumentos propedêuticos recomendados, mesmo durante o acompanhamento de duas especialidades médicas (reumatologia e oftalmologia). A principal consequência da não aplicação completa do rastreamento, e que torna, frequentemente, os casos subdiagnosticados, é que a toxicidade inicial é assintomática e, muitas vezes, indetectável apenas com exame de fundo de olho. Isso foi mostrado neste estudo, indicando que dos 19 pacientes com maculopatia, 17 eram assintomáticos. Apesar dessa falha de fluxo investigativo, a detecção da ocorrência de maculopatia foi alta no HCFMRP-USP (6,33% dos casos).

De acordo com os resultados obtidos neste estudo e com base nos protocolos de rastreamento da AAO, discutiu-se a proposta de aperfeiçoamento de uma rotina sistemática de fluxo de pacientes usuários de antimaláricos, entre as especialidades

de reumatologia e oftalmologia, para avaliação retiniana. Está prevista a solicitação de uma avaliação oftalmológica inicial (*baseline*) com fundoscopia, no momento em que a medicação for prescrita, a fim de registrar a condição oftalmológica do paciente e detectar possíveis fatores de risco para maculopatia (como doenças maculares prévias). Após essa avaliação inicial e caso não haja fatores de risco envolvidos, deverá ser recomendada uma avaliação anual após cinco anos de uso da droga, a ser realizada sempre com CV e OCT. Na presença de fatores de risco, como o uso de tamoxifeno, doenças maculares prévias ou doença renal crônica recomendada avaliação anual desde o início do uso da medicação.

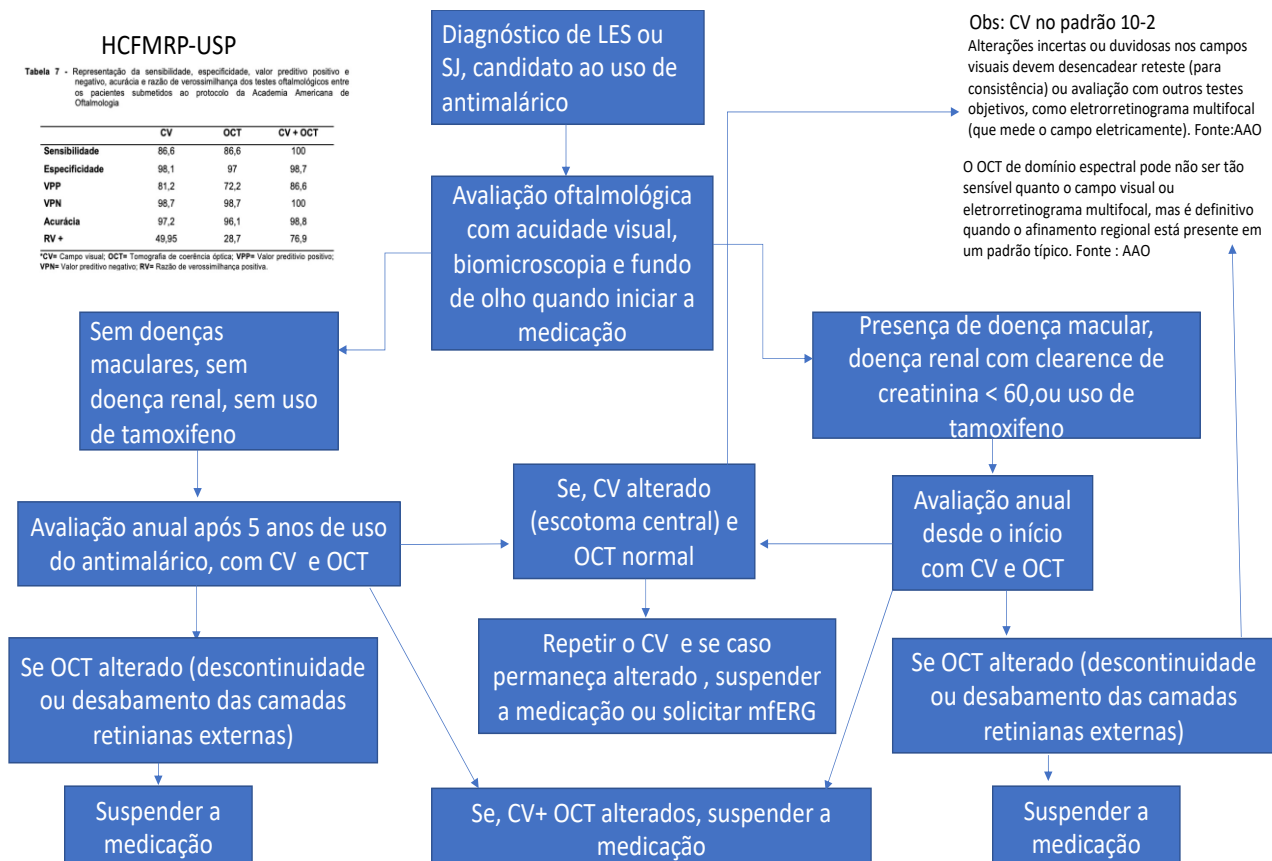
A limitação da avaliação retrospectiva, aqui realizada, deve-se ao fato de que a melhor análise da toxicidade retiniana deve ser prospectiva, seguindo as diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia, e investigação, por período mínimo de cinco anos. No entanto, como isso extrapolaria o cronograma de execução do presente estudo (24 meses), foi proposto traçar um panorama das possíveis falhas no atendimento ambulatorial desses pacientes no HCFMRP-USP, e apresentar um protocolo de acompanhamento interdisciplinar que possa mitigar incoerências no uso de CQ ou HCQ durante o seguimento dos mesmos.

6. Conclusões

Confirmando os achados de estudos anteriores, que utilizaram técnicas de detecção de retinopatia mais modernas e sensíveis como o OCT e o mfERG, a prevalência de maculopatia neste estudo foi de 6,33%, significativamente maior do que a encontrada em levantamentos que utilizaram apenas queixas clínicas, fundoscopia. Além disso, 39,6% dos pacientes do estudo não foram corretamente seguidos, o que poderia aumentar a prevalência encontrada. Com relação aos fatores de risco, o principal associado a maculopatia foi o tempo de uso da medicação. Portanto, como o dano visual irreversível pode, muitas vezes, ser evitado as práticas de rastreamento recomendadas devem ser seguidas, principalmente em usuários crônicos de antimaláricos.

Concluiu-se este estudo propondo a utilização do fluxograma mostrado abaixo na Figura 4 para uniformização de condutas investigativas entre as especialidades de Reumatologia e Oftalmologia do HCFMRP-USP.

Figura 4- Fluxograma proposto pelo HC-FMRP-USP



7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte IV (Vancouver) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

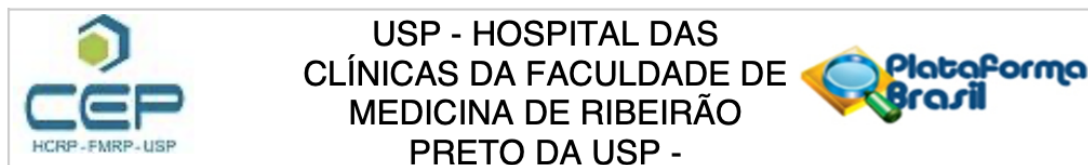
1. Stelton CR et al. Hydrochloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):895-8.
2. Yusuf IH et al. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye*. 2017;31(6):828-45.
3. Aduriz-Lorenzo PM et al. Current opinion on hydroxychloroquine-related retinal toxicity screening: where do we stand now? *Lupus*. 2020;29(7):671-675.
4. Alarcón GS et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1168-72.
5. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(1):77-80.
6. Clowse ME et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-7.
7. Cairoli E et al. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*. 2012;21(11):1178-82.
8. Ding HJ et al. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):957-67.
9. Muller R. Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1189-1202.
10. Tehrani R et al. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(3):201-9.
11. Gouveia EB et al. Toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(6):1046-51.
12. Marmor MF et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
13. Ings RM. The melanin binding of drugs and its implications. *Drug Metab Rev*. 1984;15(5-6):1183-212.
14. Sundelin SP, Terman A. Different effects of chloroquine and hydroxychloroquine on lysosomal function in cultured retinal pigment epithelial cells. *APMIS*. 2002;110(6):481-9.
15. Jorge A et al. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research

- advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):693-703.
16. Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(5):789-805.
 17. Lei L et al. Inhibition or stimulation of autophagy affects early formation of lipofuscin-like autofluorescence in the retinal pigment epithelium cell. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):728.
 18. Morita T et al. pH-dependent transport kinetics of the human organic anion-transporting polypeptide 1A2. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2020;35(2):220-227.
 19. Maeda A et al. Retinopathy in mice induced by disrupted all-trans-retinal clearance. *J Biol Chem.* 2008;283(39):26684-93.
 20. Ivanina TA et al. Ultrastructural alterations in rat and cat retina and pigment epithelium induced by chloroquine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1983;220(1):32-8.
 21. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. Histopathologic observations by electron microscopy. *Am J Ophthalmol.* 1972;73(2):229-35.
 22. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):775-84.
 23. Mavrikakis I et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1321-6.
 24. Wang C et al. Discontinuation of antimalarial drugs in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(4):808-15.
 25. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(12):1453-60.
 26. Johnston JL, Darvill P, Thomson GT. Spectral-domain optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2015;122(3):651-2.
 27. Eo DR et al. Frequency and Clinical Characteristics of Hydroxychloroquine Retinopathy in Korean Patients with Rheumatologic Diseases. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):522-7.
 28. Lee DH et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1252-6.
 29. Browning DJ, Lee C. Somatotype, the risk of hydroxychloroquine retinopathy, and safe daily dosing guidelines. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:811-8.

30. Schwartzman S, Samson CM. Are the current recommendations for chloroquine and hydroxychloroquine screening appropriate? *Rheum Dis Clin North Am.* 2019;45(3):359-67.
31. Shulman S et al. Implementation of recommendations for the screening of hydroxychloroquine retinopathy: poor adherence of rheumatologists and ophthalmologists. *Lupus.* 2017;26(3):277-81.

8. Anexo

ANEXO A - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes reumatológicos e sua associação com toxicidade retiniana: uma análise retrospectiva e elaboração de um protocolo de condutas em um Hospital Universitário.

Pesquisador: JOAO PEDRO ROMERO BRAGA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34246820.1.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.137.750

Apresentação do Projeto:

Doenças como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren (SS) são, há muito tempo, tratadas com cloroquina ou hidroxicloroquina como medicamentos de primeira escolha. Entre os efeitos colaterais desses medicamentos, a maculopatia é um dos mais graves, pois pode evoluir para perda visual, se não diagnosticada precocemente. Entender o impacto da dose diária, duração do tratamento e dos fatores de risco concomitantes é muito importante para a redução da incidência de toxicidade ocular por essas medicações. Portanto, um screening criterioso, tanto no início da medicação como durante seu uso, deve ser realizado.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar, através de um estudo retrospectivo, a prevalência de toxicidade retiniana pela Cloroquina e Hidroxicloroquina, e seus fatores de risco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este projeto é um estudo retrospectivo, o que dificulta a análise real da toxicidade retiniana. O ideal é que ele fosse prospectivo, com avaliações

seguindo as diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia, por um período mínimo de cinco

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

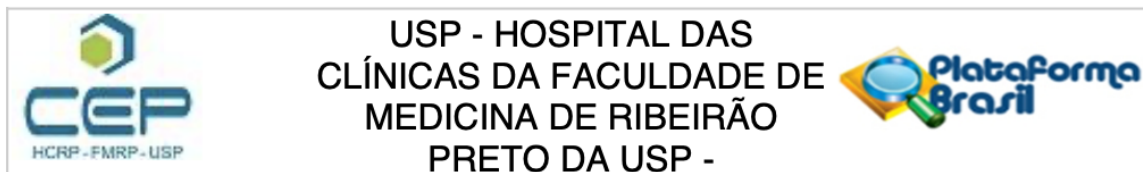
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.137.750

anos. No entanto, ele extrapolaria o cronograma de execução do projeto (24 meses).

Benefícios:

Não há nenhum estudo local que estabeleça a prevalência da toxicidade retiniana associada ao uso crônico da cloroquina.

Além disso, é premente a necessidade em se estabelecer um protocolo para uniformização das condutas entre os serviços de reumatologia e oftalmologia, bem como de seguimento desses.

Espera-se que este projeto possa contribuir e impactar o melhor uso desta medicação nos pacientes reumatológicos, e permitir uma maior segurança no seu tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Avaliação do uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes reumatológicos e sua associação com toxicidade retiniana: uma análise retrospectiva e elaboração de um protocolo de condutas em um Hospital Universitário.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considerando que se trata de um levantamento retrospectivo, que envolve somente a consulta de prontuários, sem nenhuma intervenção, no intuito de identificar toxicidade retiniana em pacientes usuários de cloroquina

Recomendações:

não se aplica

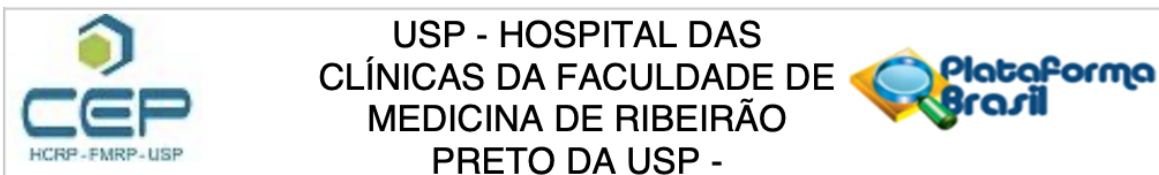
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.137.750

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1568832.pdf	29/06/2020 17:51:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Mestrado.pdf	29/06/2020 17:50:40	JOAO PEDRO ROMERO BRAGA	Aceito
Orçamento	OrcamentoAprovado.pdf	26/06/2020 15:28:56	JOAO PEDRO ROMERO BRAGA	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoFrente.pdf	26/06/2020 15:27:22	JOAO PEDRO ROMERO BRAGA	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	11/06/2020 23:36:56	JOAO PEDRO ROMERO BRAGA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	11/06/2020 23:36:03	JOAO PEDRO ROMERO BRAGA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 06 de Julho de 2020

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

9. Apêndice

APÊNDICE - FICHA DE COLETA DE DADOS

Ficha de coleta de dados	
Nome:	
Idade:	
Sexo: _____	Etnia: _____
Doença Reumatológica: () LES () S. Sjogren	
Medicação: () CQ () HCQ	
Dose diária: _____	Dose acumulada/ano: _____
Fatores de Risco: () Dose diária >5 mg/kg/dia () Dose diária >6,5 mg/kg/dia () Uso prolongado da medicação () Doença Renal Crônica () Uso de tamoxifeno	
Doença Retiniana Pré Existente: () Não () Sim	
Se sim, qual o diagnóstico? _____	
Realizou avaliação oftalmológica pré tratamento? () Sim. () Não	
Realiza avaliação oftalmológica regular : _____	
Intervalo entre as reavaliações periódicas : _____	
Exames já realizados:	
() Fundo de Olho	
() CV	
() OCT	
() Outros _____	
Alterações encontradas: _____	
Nenhuma alteração encontrada: ()	
Conduta se alguma alteração encontrada: () Reavaliação mais precoce () Redução da dose () Descontinuação da droga	