



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Renata Tavares de Souza Cabral**

**Avaliação da frequência da retinopatia tóxica por antimaláricos em  
pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso através da  
tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT)**

Rio de Janeiro

2016

Renata Tavares de Souza Cabral

**Avaliação da frequência da retinopatia tóxica por antimaláricos em pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso através da tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT)**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Sueli Coelho da Silva Carneiro

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C117 Cabral, Renata Tavares de Souza.

Avaliação da frequência da retinopatia tóxica por antimaláricos em pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso através da tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) / Renata Tavares de Souza Cabral. – 2016.

112 f.

Orientadora: Sueli Coelho da Silva Carneiro.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Pós-graduação em Biociências.

1. Retina - Doenças - Teses. 2. Antimaláricos – Teses. 3. Cloroquina. 4. Tomografia de coerência óptica. 5. Artrite reumatoide - Teses. 6. Lúpus eritematoso - Teses. I. Carneiro, Sueli Coelho da Silva. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 617.73

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Renata Tavares Souza Cabral

**Avaliação da frequência da retinopatia tóxica por antimaláricos em pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso através da tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT)**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovado em 04 de julho de 2016.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Sueli Coelho da Silva Carneiro  
Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Banca examinadora:

---

João Carlos Macedo Fonseca  
Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

---

Evandro Mendes Klumb  
Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

---

Flávia de Freire Cassia  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, que se demonstrou criador, que foi criativo, seu fôlego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades e propor sempre novo mundo. Ao meu esposo pelo apoio e incentivo durante esta jornada que foi de extrema importância, a minha família pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço em primeiro lugar a Deus, meu grande e fiel amigo que caminha comigo por toda esta jornada. A minha orientadora que acreditou no meu potencial, compartilhou seus conhecimentos e me apoiou em todos os momentos. Ao meu querido e amado esposo que esteve sempre presente, à minha família que muito me apoiou para a realização deste sonho, ao serviço de Oftalmologia, Dermatologia e Reumatologia pela colaboração, e a meus pacientes.

Por saúde, quero dizer a possibilidade de levar uma vida completa, adulta, viva, em que eu esteja em estado de respirar em comunhão com aquilo de que gosto.

*Katherine Mansfield*

## RESUMO

CABRAL, Renata Tavares Souza. *Avaliação da frequência da retinopatia tóxica por antimaláricos em pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematosos através da tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-CT)*. 112 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

O objetivo desta investigação foi avaliar a frequência da retinopatia tóxica e aderência ao tratamento de pacientes com Lúpus Eritematoso (LE) e Artrite Reumatoide (AR) em uso crônico de difosfato de cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ) pelo exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) e por um questionário composto de 11 perguntas, de acordo com os achados do exame de acuidade visual (tabela de Snellen), o teste de visão de cores (tabela de Ishihara) e a fundoscopia sob midríase. Trata-se de um estudo transversal com avaliação de pacientes em uso de CQ ou HCQ regular por um período igual ou superior a um ano. Os pacientes preencheram o questionário sobre a opinião e a regularidade do uso dos antimaláricos, foram submetidos ao exame oftalmológico clínico e a SD-OCT. Dos 300 pacientes avaliados, 217 foram elegíveis. A prevalência de maculopatia tóxica por antimaláricos detectada pelo exame de SD-OCT na população em estudo foi de 4,15% (9 dos 217 pacientes). A prevalência específica por CQ foi de 7,4% (4 de 54), por HCQ de 0,82% (1 de 121), por ambas as medicações de 9,52% (4 de 42), pacientes que usaram primeiro a CQ que foi substituída por HCQ. Somente os pacientes com maculopatia em fases avançadas (moderada e grave), consideradas irreversíveis, apresentaram alterações nos exames clínicos: teste de visão de cores alterado em 11,1% (1 de 9), acuidade visual alterado em 33,3% (3 de 9) e fundoscopia sob midríase alterado em 33,3% (3 de 9) dos pacientes. A SD-OCT foi fundamental para o diagnóstico de maculopatia tóxica por antimalárico em fases precoces (pré-macular e macular precoce), presente em 6 dos 9 pacientes com as seguintes características: assintomáticos em uso regular de antimaláricos, principalmente a cloroquina, sete dias da semana, por um período maior que cinco anos, principalmente se usar por mais de 10 anos, com exame oftalmológico clínico normal. Os antimaláricos têm boa tolerância pelos usuários que o consideram uma boa medicação. Apenas 31% dos usuários relataram algum sintoma durante o tratamento. Mais da metade (57%) acharam-na boa porque manteve a doença controlada e 24% relataram medo de usá-la, mas usaram-na conforme prescrito. O medo ainda é um fator que dificulta a aderência ao tratamento com antimaláricos. A SD-OCT foi útil para desmitificar os falsos efeitos tóxicos da medicação antimalárica e identificar sinais precoces de maculopatia. O diagnóstico na fase precoce evita o dano visual ou, se presente, a recuperação visual pode ser possível com a descontinuação da medicação antimalárica<sup>15</sup>.

Palavras-chave: Retinopatia por antimaláricos. Hidroxicloroquina. Cloroquina. Tomografia. SD-OCT.



## ABSTRACT

CABRAL, Renata Tavares Souza. *Frequency of toxic retinopathy by antimalarials evaluation in patients with rheumatoid arthritis and lupus erythematosus by optical coherence tomography spectral domain (SD-CT)*. 112 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

The Objective of this research was to evaluate the frequency of toxic retinopathy and adherence to treatment of patients with Systemic Lupus Erythematosus (LE) and Rheumatoid Arthritis (RA) in chronic use of chloroquine diphosphate (CQ) or hydroxychloroquine (HCQ) by coherence tomography examination optical spectral domain (SD-OCT) and a questionnaire consisting of 11 questions, correlating the findings with the examination of visual acuity (Snellen chart), the color vision test (Ishihara table) and funduscopy under mydriasis. This is a cross-sectional study assessing patients using CQ or HCQ regular for a period less than one year. Patients completed a questionnaire about opinion and regular use of antimalarials, underwent clinical ophthalmological examination and SD-OCT. Of the 300 patients evaluated, 217 were eligible. The prevalence of toxic maculopathy by antimalarial detected by the SD-OCT examination in the study population was 4.15% (9 of 217 patients). The prevalence of specific QC was 7.4% (4 of 54) for HCQ 0.82% (1 of 121), by both medications from 9.52% (4 of 42) patients who used first to CQ that was replaced by HCQ. Only patients with maculopathy in advanced stages (moderate and severe), considered irreversible, showed changes in clinical tests: color vision test changed in 11.1% (1 of 9), visual acuity changed in 33.3% (3 of 9) and funduscopy under mydriasis changed in 33.3% (3 of 9) patients. The SD-OCT was essential for the diagnosis of toxic maculopathy by antimalarial in early stages (premacular and early macular), present in 6 of the 9 patients with the following characteristics: asymptomatic in regular use of antimalarial drugs, particularly chloroquine, seven days the week, for a longer period than five years, mainly to use for more than 10 years with normal clinical ophthalmological examination antimalarials have good tolerance by users who consider it a good medication. Only 31% of users reported some symptom during treatment. More than half (57%) found it good because they held their disease and 24% reported being afraid to use it, but used it as prescribed. The fear is still a factor that hinders adherence to treatment with antimalarial drugs. The SD-OCT was helpful to demystify the false toxic effects of antimalarial medication and identify early signs of maculopathy. Diagnosis at an early stage avoid visual damage or, if present, visual recovery may be possible with discontinuation of medication antimalarial.

Keywords: Retinopathy antimalarials. Hydroxychloroquine. Chloroquine. Optical coherence tomography. SD-OCT.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de triagem de maculopatia por antimaláricos - Primeiro exame.....	32
Figura 2 - Fluxograma de triagem de maculopatia por antimaláricos - Segundo exame.....	33
Figura 3 - Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos avaliados na pesquisa.....	45
Figura 4 - Critérios de exclusão e inclusão de acordo com a resposta do questionário aplicado aos pacientes usuários de antimaláricos....	46
Figura 5 - Avaliação do polo posterior com a imagem infra-red obtida pelo exame de SD-OCT: Exame Normal.....	71
Figura 6 - Imagem infra-red obtida pelo exame de SD-OCT: Maculopatia em Alvo.....	71
Figura 7- Avaliação da camada de fibras nervosas (CFN) pelo exame SD-OCT.....	72
Figura 8 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Mácula Normal.....	72
Figura 9 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia pré-macular.....	73
Figura 10 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia precoce.....	73
Figura 11 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia moderada.....	74
Figura 12 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia grave.....	74
Figura 13 - Exame SD-OCT no modo EDI para avaliação da coróide.....	75

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição da idade dos pacientes usuários de antimaláricos em relação ao sexo.....	48
Gráfico 2 -	Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos de acordo com a medicação utilizada.....	48
Gráfico 3 -	Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos em relação a medicação utilizada e o sexo.....	49
Gráfico 4 -	Respostas dos pacientes avaliados sobre o uso da medicação antimalárica.....	50
Gráfico 5 -	Motivos alegados pelos usuários de antimaláricos para interromper a medicação.....	50
Gráfico 6 -	Quantidade de comprimido da medicação antimalárica tomada por dia.....	52
Gráfico 7 -	Quantidade de usuários de antimaláricos que esquecem de tomar a medicação.....	53
Gráfico 8 -	Frequência com que os usuários de antimaláricos esquecem de tomar a medicação, distribuídos em número de dias por semana.....	54
Gráfico 9 -	Resposta dos usuários de antimaláricos ao serem interrogados se o seu médico o orientou sobre a medicação.....	56
Gráfico 10 -	Opinião dos usuários de antimaláricos sobre a medicação.....	56
Gráfico 11 -	Resposta dos usuário de antimalárico ao serem interrogados se eles tem medo de usar a medicação.....	57
Gráfico 12 -	Resposta dos usuários de antimaláricos sobre a necessidade de fazer acompanhamento oftalmológico.....	57
Gráfico 13 -	Resposta dos usuários de antimaláricos ao serem interrogados quando foi a última consulta oftalmológica.....	58
Gráfico 14 -	Sintomas relatados pelos usuários de antimaláricos durante o uso da medicação.....	58
Gráfico 15 -	Avaliação da acuidade visual nos usuários da medicação antimalárica.....	60

Gráfico 16 - Avaliação da visão de cores pela tabela de Ishihara nos usuários de antimaláricos.....	60
Gráfico 17 - Avaliação do exame fundoscópico nos usuários de antimaláricos.....	61
Gráfico 18 - Exame tomografia de coerência óptica de domínio spectral (SD-OCT) nos usuários de antimaláricos.....	61
Gráfico 19 - Faixa etária dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos.....	62
Gráfico 20 - Distribuição dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos em relação a patologia de base.....	62
Gráfico 21 - Distribuição dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos de acordo com a medicação utilizada.....	63
Gráfico 22 - Quantidade de dias da semana que os pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos tomam a medicação.....	63
Gráfico 23 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados se o seu médico o orientou sobre a medicação.....	64
Gráfico 24 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados sobre sua opinião em relação a medicação antimalárica.....	65
Gráfico 25 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados se eles têm medo de usar a medicação antimalárica.....	65
Gráfico 26 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados se eles sabem que é necessário fazer acompanhamento oftalmológico.....	66
Gráfico 27 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados sobre quando foi a última consulta oftalmológica.....	66
Gráfico 28 - Sintomas relatados pelos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos durante o uso da medicação.....	67
Gráfico 29 - Avaliação da Acuidade visual nos pacientes com maculopatia	

	por antimaláricos.....	68
Gráfico 30 -	Avaliação da visão de cores pela tabela de Ishihara nos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos.....	68
Gráfico 31 -	Avaliação do exame fundoscópico nos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos.....	69
Gráfico 32 -	Classificação da maculopatia tóxica por antimaláricos .....	69

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos quanto ao sexo e a doença.....	47
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos de acordo com a medicação utilizada e a patologia.....	49
Tabela 3 - Desfecho dos motivos apresentados pelos pacientes usuários de antimaláricos para interromper a medicação.....	51
Tabela 4 - Números de dias da semana que os pacientes tomam a medicação antimalárica.....	52
Tabela 5 - Tempo de uso da medicação antimalárica nos pacientes avaliados.....	55
Tabela 6 - Diferentes sintomas referidos pelos pacientes ao usarem a medicação antimalárica.....	59
Tabela 7 - Outros sintomas referidos pelos pacientes ao usarem a medicação antimalárica.....	59
Tabela 8 - Tempo de uso da medicação antimalárica pelos pacientes com maculopatia tóxica.....	64
Tabela 9 - Resultado do exame tomografia de coerência óptica (SD-OCT)...	67
Tabela 10 - Tabela resumo com a classificação da maculopatia e exame oftalmológico completo dos pacientes com maculopatia toxica por antimaláricos.....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Angiografia Fluoresceínica
AFF	Autofluorescência de Fundo
AINES	Antiinflamatórios Não-Hormonais
AR	Artrite Reumatóide
CCB	Camada de Cones e Bastonetes
CCG	Camada de Células Ganglionares
CFN	Camada de Fibras Nervosas
CGL	Corpo Geniculado Lateral
CNE	Camada Nuclear Externa
CNI	Camada Nuclear Interna
CPE	Camada Plexiforme Externa
CPI	Camada Plexiforme Interna
CQ	Cloroquina
CVC	Campo Visual Computadorizado
DISH	Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa
DMRI	Degeneração Macular Relacionada a Idade
EDI	<i>Enhanced Depth Imaging</i>
EPR	Epitélio Pigmentar da Retina
ERG	Eletrorretinograma
ERG-mf	Eletrorretinograma Multifocal
g	Grama
ISOS	Linha de Junção do Segmento Interno e Externo da Retina
Kg	Quilograma
LE	Lúpus Eritematoso
LEC	Lúpus Eritematoso Cutâneo
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MEMS	<i>Medication Event Monitoring Systems</i>
mfERG	<i>Multifocal Electroretinography</i> , Eletrorretinografia Multifocal
MLE	Membrana Limitante Externa

mg/dia	Miligrama por Dia
mg/kg	Miligrama por Quilograma
mg/kg/dia	Miligrama por Quilograma por Dia
MLI	Membrana Limitante Interna
mm	Milímetro
mm <sup>2</sup>	Milímetro Quadrado
MTX	Metotrexato
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
OMS	Organização Mundial de Saúde
HCQ	Hidroxicloroquina
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
SD-OCT	Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral
pH	Potencial Hidrogeônico
SNC	Sistema Nervoso Central
SSZ	Sulfassalazina
VO	Via Oral



## LISTA DE SÍMBOLOS

+	Positivo
%	Porcentagem
°	Grau

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	18
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	20
1.1	<b>Anatomia do globo ocular e da retina</b> .....	20
1.1.1	<u>Camadas e células retinianas</u> .....	21
1.1.2	<u>Vascularização da retina</u> .....	23
1.2	<b>Função visual</b> .....	24
1.3	<b>Propedêutica da retina</b> .....	24
1.4	<b>Tomografia de coerência óptica de Domínio Espectral – SD-OCT</b>	27
1.5	<b>Maculopatia tóxica por antimaláricos</b> .....	28
1.6	<b>Artrite Reumatóide (AR) e Lúpus Eritematoso (LE)</b> .....	34
1.7	<b>Aderência ao tratamento</b> .....	38
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	40
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	40
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	40
3	<b>MÉTODOS</b> .....	41
3.1	<b>Amostragem</b> .....	41
3.2	<b>Pacientes</b> .....	41
3.3	<b>Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	42
3.4	<b>Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT)</b> .	43
4	<b>RESULTADOS</b> .....	45
4.1	<b>Dados demográficos</b> .....	45
4.2	<b>Resultado do questionário dos usuários de antimaláricos</b> .....	47
4.3	<b>Resultado dos exames oftalmológicos dos usuários de antimaláricos</b> .....	60
4.4	<b>Resultado dos questionários dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos</b> .....	61
4.5	<b>Resultado do exame oftalmológico dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos</b> .....	67
4.6	<b>Resultado do exame tomografia de coerência óptica (SD-OCT) nos pacientes avaliados</b> .....	71

5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	76
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	92
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	94
	<b>APÊNDICE A-</b> Termo de consentimento livre e esclarecido .....	102
	<b>APÊNDICE B-</b> Formulário para atendimento dos pacientes em uso de antimaláricos .....	103
	<b>APÊNDICE C-</b> Questionário para os pacientes em uso de antimaláricos .....	105
	<b>ANEXO A</b> - Aprovação do Comitê de Ética.....	108
	<b>ANEXO B</b> - Comprovação de submissão do 1º artigo científico .....	111
	<b>ANEXO C</b> - Comprovação de submissão do 2º artigo científico .....	112

## INTRODUÇÃO

A maculopatia por antimaláricos é uma complicação rara que pode acarretar perda visual irreversível<sup>1,2,3,4</sup>. Atualmente os exames complementares oftalmológicos permitem o diagnóstico precoce da maculopatia, mesmo em pacientes assintomáticos<sup>4,5,6,7</sup>. Muitos destes exames são de difícil acesso para a população porque não estão disponíveis em todos os serviços públicos. O atendimento oftalmológico na rede pública, geralmente, disponibiliza consulta de rotina e exames básicos como tonometria ocular, teste de visão de cores, fundoscopia e ou mapeamento de retina. Outros exames complementares que dependem de aparelhos específicos como campo visual computadorizado, retinografia, eletroretinograma, angiografia fluoresceínica e tomografia de coerência óptica, muitas das vezes só estão presentes em hospitais universitários que dependem de um encaminhamento direcionado para realiza-los. Por isso é importante estudar sobre a doença e exames para indicar o melhor método diagnóstico.

Ainda não existe um exame descrito como padrão ouro para diagnóstico de maculopatia tóxica, o que dificulta a avaliação da sensibilidade e especificidade dos métodos diagnósticos<sup>5,8</sup>. Alguns autores mencionam especificidade e sensibilidade relativa. Os exames complementares descritos para o diagnóstico precoce da maculopatia tóxica são: eletroretinograma multifocal (mfERG) com sensibilidade relativa de 92,9% e especificidade relativa de 86,9%; campo visual computadorizado (CVC) especificidade de 85,7% e sensibilidade relativa de 92,5% e a tomografia de coerência óptica (SD-OCT) com sensibilidade relativa de 78,6% e especificidade de 98,1%<sup>5,9</sup>.

O Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) é um hospital de referências para doenças autoimunes nas quais as medicações antimaláricas são muito utilizadas. Os pacientes em uso de difosfato de cloroquina (CLQ) e/ou hidroxicloroquina (HCQ) são habitualmente encaminhados para o serviço de oftalmologia para avaliação de potencial toxicidade. O serviço de oftalmologia avalia regularmente esses pacientes com o emprego dos seguintes exames: tonometria de aplanção; teste de visão de cores; tela de Amsler; fundoscopia sob midríase; retinografia e SD-OCT, desde 2011.

A maculopatia tóxica esta relacionada com a dose e o tempo de uso da medicação<sup>2,4,9</sup>. Estudos comprovam que a maior parte dos pacientes não seguem o tratamento corretamente. Portanto a dosagem sanguínea da medicação prescrita pode não corresponder a administrada pelo paciente, dificultando o controle da doença<sup>10</sup>.

O sucesso do tratamento está diretamente relacionado a aderência ao mesmo<sup>11</sup>. A dificuldade na abordagem terapêuticas das doenças crônicas é que exige o uso da medição regular por logo tempo<sup>11</sup>. Avaliar a aderência ao tratamento permite identificar se a falha do mesmo é causada por não resposta a medicação ou por não adesão<sup>12,13</sup>.

A não adesão ao tratamento é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema de saúde. Nos países desenvolvidos somente 50% dos indivíduos com doença crônica seguem corretamente o tratamento. Nos países subdesenvolvidos este valor pode ser ainda menor pelo difícil acesso a medicação<sup>11</sup>.

As doenças que acometem a retina, na maior parte dos casos, acarretam em perda visual grave. O grande desafio é diagnosticar formas precoces de maculopatia para amenizar a disfunção visual<sup>2,4</sup>. O estudo da retinopatia por antimaláricos permite reconhecer formas precoce da maculopatia e favorecer uma boa visão ao paciente, com auxílio de novos métodos diagnósticos.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Anatomia do globo ocular e da retina

O globo ocular é dividido em três grandes camadas: camada fibrosa, camada vascular e camada nervosa<sup>14,15</sup>.

A camada fibrosa é composta pela córnea, a esclera e o limbo. A camada vascular é composta pela íris, corpo ciliar e coróide. A camada nervosa é composta pela retina e pelo nervo óptico<sup>14,15</sup>.

Existem três cavidades intraoculares, denominadas câmaras. A câmara anterior está localizada no segmento ocular anterior, é o espaço entre a córnea e a íris e é preenchida por um líquido, o humor aquoso. A câmara posterior é o espaço entre a íris, o cristalino e o corpo ciliar, também preenchida pelo humor aquoso. A câmara vítrea, localizada no segmento posterior é preenchida pelo humor vítreo<sup>14,15</sup>.

A retina é dividida em pólo posterior (região central), periferia média e periferia extrema<sup>14,16,17</sup>.

A retina periférica extrema é mais fina que a central. É formada pela ora serrata e pars plana com extensão de 360°, é a região de maior adesão vítreo retiniana<sup>14,16,17</sup>.

A pars plana é a região mais anterior da retina e se comunica com o segmento anterior do globo ocular. Esta região não possui função visual, é um local de incisão para a cirurgia vítreo-retiniana<sup>14,16,17</sup>.

A ora serrata possui em suas extremidades os processos denteados em direção a pars plana. A ora serrata nasal tem processo denteado mais evidente que a temporal<sup>14,16,17</sup>.

A periferia média é a região que vai além das arcadas vasculares do pólo posterior até a periferia ocular. É marcada como equador do globo ocular; contém as artérias ciliares posteriores longas acompanhadas dos nervos de mesmo nome que emergem nos meridianos das três e nove horas. Estas estruturas são referências para a divisão da retina em superior e inferior. Em cada quadrante da periferia média é possível ver uma ampola da veia vorticosa, nos meridianos uma, cinco, sete e 11 horas, delimitando o equador do globo ocular<sup>14,16,17</sup>.

O polo posterior é a região circundada pelos vasos retinianos centrais e o disco óptico e contém a região macular<sup>14,16,17</sup>.

A região macular mede aproximadamente seis milímetros de diâmetro e é composta pelas estruturas fóvea, fovéola e umbus. A mácula tem 180-200 micra de espessura, é formada por duas camadas de células do tipo ganglionar, fibra de Henle, camada nuclear interna e fotorreceptores<sup>14,16,17</sup>.

A fóvea está posicionada temporal e inferior ao disco óptico, mede 1,5 mm de diâmetro, com 0,25 mm de espessura. A fovéola tem 0,57 mm de diâmetro e o seu centro é chamado de umbus, local com maior concentração das células fotorreceptoras do tipo cone. Esta região não contém camada de células ganglionar. A fóvea possui uma coloração mais escura comparada ao restante da retina por suas alterações anatômicas: é avascular, tem aumento de xantofila na camada plexiforme externa, aumento de pigmentos de melanina e lipofucsina no epitélio pigmentar da retina (EPR), as células do EPR são mais regulares, altas e finas<sup>14,16,17</sup>.

### 1.1.1 Camadas e células retinianas

A retina é formada por dez camadas, em ordem da mais interna para a mais externa: membrana limitante interna (MLI), camada de fibras nervosas (CFN), camada de células ganglionares (CCG), camada plexiforme interna (CPI), camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear externa (CNE), membrana limitante externa (MLE), camada de cones e bastonetes (CCB) e EPR<sup>14,16,17</sup>.

A retina neurosensorial é constituída por todas as camadas acima com exceção do EPR<sup>14,16,17</sup>.

A retina é dividida em dois segmentos: o interno composto pelas camadas MLI, CFN, CCG, CPI, CNI; e o externo formado pela CPE e CNE, MLE, CCB e EPR<sup>14,16,17</sup>.

As células das camadas retinianas são divididas em fotorreceptoras, interneurônios, células ganglionares e células glias e células do EPR<sup>14,16,17</sup>.

As células fotorreceptoras são os cones e bastonetes. Existem cerca de seis a sete milhões de cones, são as células que predominam na região central da retina. Na fóvea a distribuição é de 150.000/mm<sup>2</sup> e nas outras regiões da retina é 4.000 cones/mm<sup>2</sup>. Estas células são responsáveis pela visão central, de cores e detalhes. As do tipo bastonetes, cerca de 120 milhões, estão distribuídas em toda a retina com exceção da região foveal. Tem a função de proporcionar a visão noturna, campo de visão, visão de formas grosseiras e de movimentos<sup>14,16,17</sup>.

Os interneurônios modulam e transmitem a informação visual para o cérebro, são representados pelas células bipolares e os neurônios de associação (células horizontais e células amácrinas). As células bipolares fazem sinapses com os fotorreceptores. Já os neurônios de associação são responsáveis pelas sinapses do circuito local<sup>14,16,17</sup>.

As células ganglionares são o terceiro neurônio na transmissão das vias ópticas. Podem ser divididas em três tipos de células: as células M que enviam o estímulo para a camada magnocelular do corpo geniculado lateral e tem a função de captar movimentos, estero-acuidade e sensibilidade de contraste; as células P que projetam o estímulo para a camada parvocelular do corpo geniculado lateral, responsável pela função visual de resolução espacial fina e visão de cores; e as células K que modulam os estímulos das células M e P<sup>14,16,17</sup>.

As células gliais têm a função de sustentação da retina, são compostas pela célula de Muller (estende-se da MLI até a MLE, são células proeminentes), astrócitos (os prolongamentos destas células envolvem células nervosas e vasos) e micróglia<sup>14,16,17</sup>.

A MLI cobre a interface retiniana interna entre o vítreo e a retina<sup>14,16,17</sup>.

A CFN é composta por fibras amielínicas das células ganglionares e células gliais. Os axônios das células ganglionares irão formar o nervo óptico que terminam a conexão óptica no corpo geniculado lateral, diencéfalo e colículo superior. A espessura é maior próxima ao disco óptico. Na região foveal, as células ganglionares, responsáveis pela visão central, formam o eixo papilomacular, enviam seus axônios diretamente da fóvea para o lado temporal do disco óptico. As fibras temporais são as mais longas, entram no disco óptico pelo polo superior e inferior. Já as fibras nasais entram pela região nasal do disco óptico<sup>14,16,17</sup>.

A CCG é formada pelo corpo das células ganglionares. É uma camada espessa na mácula, porém desaparece na fóvea<sup>14,16,17</sup>.



A CPI contém os prolongamentos dendríticos das células ganglionares e axônios das células bipolares. Esta camada está ausente na mácula<sup>14,16,17</sup>.

Na CNI ficam os núcleos das células bipolares, horizontais, amácrinas e células de Muller<sup>14,16,17</sup>.

A CPE é o local onde ocorrem as sinapses dos axônios das células fotorreceptoras com os dendritos das células bipolares e células horizontais<sup>14,16,17</sup>.

Na CNE ficam os corpos celulares das células fotorreceptoras (cones e bastonetes)<sup>14,16,17</sup>.

A MLE fornece a junção entre as terminações das células de Muller, células gliais e seguimento interno de fotorreceptores<sup>14,16,17</sup>.

A CCB é formada pelos prolongamentos externos das células fotorreceptoras<sup>14,16,17</sup>.

O EPR é uma única camada de células cuboides com um ou mais núcleo em cada célula, localizado na região basal celular. É a camada mais externa da retina, está presente em todas as regiões da retina desde o disco óptico até a ora serrata. É uma camada com intensa atividade celular responsável por renovação do segmento externo das células fotorreceptoras, metabolismo de vitamina A, formação da barreira hemato-retiniana externa (entre a coriocapilar e a retina sensorial), transporte ativo de íons e água. As células do EPR não se regeneram e respondem ao dano celular com atrofia, mobilização de seu pigmento, hipertrofia ou hiperplasia<sup>14,16,17</sup>.

### 1.1.2 Vascularização da retina

Os vasos retinianos principais são formados por uma artéria central da retina e veia central da retina. Estes vasos alcançam o pólo posterior pelo nervo óptico<sup>14,16,17</sup>.

Na porção intraocular do nervo óptico, a artéria e veia se dividem em quatro vasos e seguem aos pares na retina, divididos por quadrantes: arteríola e vênula nasal superior, nasal inferior, temporal superior e temporal inferior. Existe uma relação entre a espessura dos vasos retinianos, normalmente a arteríola tem dois terços da espessura da vênula. Nutre a retina interna e parte da retina externa<sup>14</sup>.

Uma parte da irrigação vem dos vasos da coróide, formada pela vasta rede da coriocapilar, com capilares fenestrados que permitem a troca de nutrientes entre as camadas de junção da coróide interna (membrana de Bruch) com a retina externa (EPR). Responsável pela nutrição de dois terços externos da retina<sup>14,16,17</sup>.

Na região macular existe uma área denominada zona avascular, onde a vascularização é feita somente por difusão da coriocapilar<sup>14,16,17</sup>.

A drenagem venosa é feita pela veia central da retina e seus ramos<sup>14,16,17</sup>.

## 1.2 Função visual

O processo de transmissão da visão inicia-se com a captação do estímulo luminoso a partir de um objeto que é colocado no campo de visão. Esta energia eletromagnética é absorvida por pigmentos dentro das células retinianas, desencadeando uma cascata de reações metabólicas nas células fotorreceptoras. Esse mecanismo transforma a energia luminosa em sinal elétrico, que é conduzido pelas camadas retinianas e via óptica pelas sinapses até o córtex visual<sup>14,16</sup>.

A via de transmissão óptica é composta pela união dos dois nervos ópticos, formando o quiasma óptico, do quiasma emerge o trato óptico direito e esquerdo, seguindo cada um a trajetória até o corpo geniculado lateral (CGL). A partir do CGL surgem as radiações ópticas principais, temporais e parietais anteriores que se estendem até o córtex estriado, localizado na face medial do lobo occipital<sup>14,16</sup>.

Para a transmissão visual é preciso integridade de todos os constituintes da rede visual. Danos nas estruturas retinianas (principalmente nas células fotorreceptoras e EPR) ou no trajeto da via óptica provocam déficit visuais<sup>14,16</sup>.

## 1.3 Propedêutica da retina

O exame oftalmológico clínico é composto por avaliação da função visual, pela acuidade visual, exame de motilidade ocular, reflexos pupilares, tela de Amsler, teste

de visão de cores, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia com ou sem midríase ocular<sup>18,19</sup>.

No exame de acuidade visual mede-se a visão sem e com correção. O paciente deve estar a uma distância padrão de seis metros da tela de projeção. Avalia-se a acuidade visual para longe pela tabela de Snellen<sup>20</sup>. No teste de visão para perto a tabela deve ser mantida a 33 centímetros do paciente e com boa luminosidade. Em seguida realiza-se o exame de refração para correção visual perto e longe<sup>18,19,20</sup>.

Para o teste de visão de cores utiliza-se a tabela de Ishihara. O paciente deve identificar os números em uma tabela com degradê de cores. Na tabela de Amsler o paciente deve identificar as linhas retas e paralelas, a partir de um ponto central. Ambas as tabelas devem ser aplicadas com visão corrigida a uma distância de 33 centímetros<sup>18,19</sup>.

Os exames de motilidade e reflexo pupilar devem ser executados com auxílio de uma lanterna, testando cada olho separado e depois os dois juntos<sup>18,19,20</sup>.

A biomicroscopia é realizada através do aparelho oftalmológico denominado lâmpada de fenda, composto por sistema de iluminação, microscópio e focalização. Neste aparelho é possível identificar alterações anatômicas na superfície ocular e intraocular<sup>18,19,21</sup>.

A tonometria ocular é um exame para verificar a pressão ocular. Pode ser realizado por um aparelho de contato em que se utiliza o tonômetro de aplanção de Goldmann acoplado na lâmpada de fenda ou um sistema de não contato<sup>18,19</sup>.

Com auxílio de uma lente pré-corneana do tipo Volk a partir de 66 dioptrias na lâmpada de fenda é possível realizar o exame de biomicroscopia de fundo (fundoscopia). O exame fundoscópico permite visualizar as estruturas do segmento ocular posterior (vítreo, retina central e média periferia, disco óptico e os vasos)<sup>18,19</sup>.

O exame de mapeamento de retina permite examinar toda a retina, incluindo a periferia. É realizado com o aparelho oftalmoscópio binocular indireto e com auxílio de uma lente condensadora esférica de +20 dioptria ou +28 dioptria. Necessita do preparo do paciente com instilação de colírio tropicamida a 1 % ou fenilefrina a 10% para dilatação ocular. O paciente é examinado na posição em decúbito dorsal<sup>18,19,22</sup>.

Os exames complementares importantes para avaliar a maculopatia por cloroquina serão descritos abaixo.

O exame de campo visual computadorizado avalia a integridade da via óptica. Projetam-se estímulos luminosos em uma semicúpula e verifica-se a percepção ou não do estímulo pelo paciente. O paciente fica em uma sala em penumbra, sentado, com o rosto apoiado no aparelho com formato de semi-cúpula; à sua frente será projetado um estímulo luminoso de tamanho e intensidade diferente<sup>5,19,22</sup>. A cada estímulo visual percebido, o paciente deverá acionar um dispositivo. Durante o exame será pesquisado resposta certa, falso-positivo e falso-negativo para avaliar os índices de confiabilidade do exame. É um exame simples, mas que depende da colaboração do paciente para que o resultado seja confiável<sup>5,23</sup>. É de difícil realização em crianças, em pessoas muito idosas e com visão subnormal. Antes de iniciar o exame é preciso escolher o programa e a estratégia a ser utilizado. Os programas variam de acordo com o local a ser avaliado: 10-2 ou 10<sup>0</sup> (é mais utilizado em maculopatia) e 30-2. A estratégia convencional é denominada *Full Thershold*, com duração de 10-15 minutos<sup>5,19,22,23</sup>.

O Eletroretinograma (ERG) é um exame com o objetivo de avaliar a resposta retiniana aos estímulos luminosos, utilizado para diagnóstico e acompanhamento das retinopatias, como maculopatia tóxica, a retinose pigmentar e distrofia de cones. Avalia a função da retina, do nervo óptico através de estímulo luminoso. Após a dilatação ocular, colocam-se os eletrodos posicionados no paciente, nas seguintes regiões: cantos externos dos olhos e testa. Em seguida aplica-se o estímulo que será captado pela retina e a resposta ao estímulo é processada pelo aparelho em forma de gráfico<sup>5,19,22,23</sup>.

O exame é dividido em fase escotópica e fotópica. Na escotópica o paciente aguarda 20 minutos em uma sala escura para adaptação ao escuro antes do exame, e na fotópica aguarda dez minutos em sala iluminada para posteriormente realizar o exame. É complexo, demorado e necessita de uma equipe específica para que o exame seja reprodutível. O ERG multifocal (ERG-mf) analisa a atividade elétrica da região central (30<sup>0</sup>), portanto mais indicado para avaliar a maculopatia tóxica por antimaláricos<sup>19,22</sup>.

O exame de Retinografia consiste na utilização do aparelho retinógrafo para documentação fotográfica estática do fundo de olho. Utiliza-se a foto padrão, centrada no pólo posterior e ou fotos específicas de uma lesão na periferia média. A foto pode ser colorida ou em degradê de cinza com o auxílio de um filtro *red free*<sup>22,24</sup>.

A angiografia fluoresceínica é um exame realizado desde 1961. Consiste na injeção sanguínea de um contraste denominado fluoresceína sódica seguida por uma sequência de documentação fotográfica com o aparelho retinógrafo<sup>22,24</sup>. Este exame permite avaliar de forma dinâmica os vasos da retina e da coróide. Avalia o enchimento vascular, extravasamento ou não do contraste e as características das lesões em contato com a fluoresceína<sup>5,22,23,24</sup>. As alterações são descritas como hipofluorescentes, afluorescentes ou hiperfluorescentes. A fluoresceína é um contraste bem tolerado pelo organismo em dose de até 30 mg/kg de peso corporal. Durante a injeção do contraste é possível ter efeitos secundários como náuseas, vômitos, palidez e lipotimia. Tardiamente, pode haver prurido e reações alergocutâneas. Reações graves como choque anafilático é descrito como evento raro. A excreção do contraste é por via renal e hepática<sup>5,22,23,24</sup>.

#### 1.4 Tomografia de coerência óptica de Domínio Espectral – SD-OCT

A tomografia de coerência óptica (OCT) é método diagnóstico por imagem, que fornece detalhes da anatomia da retina e nervo óptico, através de cortes seccionais similares ao corte histológico. A introdução do OCT na prática oftalmológica mudou a abordagem terapêutica e diagnóstica das doenças retinianas<sup>1-4,5,9, 22,23,25-31</sup>.

O aparelho de OCT utiliza a luz para analisar o tecido, diferente de outros métodos como o aparelho de ultrassonografia que utiliza o som, da tomografia computadorizada que utiliza o Raio X, ou da ressonância magnética que utiliza os spin dos elétrons. O OCT usa o comprimento de onda próximo ao infravermelho para obter as imagens com alta resolução<sup>7,24</sup>.

A tecnologia *Spectral Domain* ou domínio espectral (SD-OCT) é a mais nova geração de OCT, realiza entre 26.000 e 55.000 varreduras por segundo e obtém uma imagem de três micra de resolução<sup>5,6,7,9,23,24,30,31</sup>. Permite a formação de imagem em três dimensões, secções ópticas ou em mapas topográficos. As áreas com alta refletividade são representadas nas imagens pelas cores brilhantes (branco e vermelho) e as áreas com baixa refletividade pelas cores mais escuras (azul e preto)<sup>1,-5,7,26-29</sup>.

O SD-OCT permite avaliar o segmento ocular posterior: nervo ótico, interface vítreo-retiniana, as camadas da retina e coróide. Alguns aparelhos possuem software para análise do segmento ocular anterior<sup>1,-5,7,26-32</sup>.

São vantagens desta tecnologia: exame não invasivo, de fácil execução, duração de cinco minutos para estudo da região macular em cada olho, exame confortável para o paciente, indolor, possui melhor resolução na imagem comparado a outros exames não invasivos, não precisa de injeção contraste, sem contraindicação absoluta (sem radiação com raio-X), exame reproduzível que permite acompanhamento seriado<sup>1-3,5,9, 22,23,26-31</sup>. Uma desvantagem deste método seria o uso em pacientes com opacidades dos meios ópticos: como a catarata avançada, opacidades na córnea e vítreo<sup>1-3,5,9, 22,23,26-31</sup>.

### 1.5 Maculopatia tóxica por antimaláricos

A retinopatia tóxica por antimaláricos, descrita desde 1951<sup>33</sup>, é um efeito adverso pouco frequente que acarreta perda visual irreversível<sup>25,33,34</sup>. Uma vez diagnosticada deve-se suspender a medicação, ainda que a função visual continue deteriorando, ocorrerá mais lentamente<sup>1-4,26-29,33</sup>.

A prevalência da maculopatia tem variado na literatura em diferentes estudos: Bernstein HN, em 1983, encontrou 10% para CQ e 3-4% para HCQ (usando exames oftalmológicos clássicos)<sup>35</sup>; Melles & Marmor, em 2014, encontraram 7,5% para HC (não avaliaram a CQ e usaram SD-OCT e duração de uso de 5 anos)<sup>36</sup>; metanálise de Ruiz-Irastorza et al de 2010, utilizando 4 estudos com metodologias diferentes (1982, 1998, 2006 e 2007) mostrou uma incidência de 2,5% CQ e 0,1% para HCQ<sup>37</sup>. Para Bernstein apenas 0,5% dos pacientes evoluem para a forma grave da doença<sup>35</sup>.

O difosfato de cloroquina (CQ) e seu análogo, a hidroxicloroquina (HCQ), são drogas antimaláricas amplamente utilizadas na reumatologia e na dermatologia para tratamento de doenças do tecido conjuntivo, principalmente lúpus eritematoso (LE) e artrite reumatoide (AR)<sup>1-4,25-29,34</sup>. Ambas as medicações têm ações similares, mas a hidroxicloroquina é descrita como tendo um menor poder tóxico ao organismo, portanto considerada mais segura no tratamento das doenças do tecido

conjuntivo<sup>3,8,38-41</sup>. A cloroquina pode ser apresentada como difosfato ou sulfato de cloroquina<sup>39-41</sup>. Estas medicações são eliminadas lentamente pelo organismo e se acumulam nos tecidos ricos em melanina<sup>39-41</sup>.

O mecanismo fisiopatológico da maculopatia ainda não é totalmente esclarecido. Uma das teorias é que a medicação se deposite em tecidos ricos em melanina, como a coróide, o epitélio pigmentar da retina (EPR), gerando atrofia do mesmo, além de modificar o metabolismo dos fotorreceptores. O uso contínuo de antimaláricos promove distúrbios das células ganglionares e redução da espessura da camada de fibras nervosas<sup>1-4,28</sup>.

A retinopatia tóxica se caracteriza por alteração da anatomia macular, bilateralmente<sup>2,4,27,34</sup>.

O comprometimento visual inicial é assintomático. Os sintomas de baixa acuidade visual, dificuldade para visão de cores, presença de escotoma visual central ou paracentral, estão presentes em fases tardias da doença<sup>2,4,7,22,24,25,34</sup>.

Em fases iniciais, mesmo com acuidade visual preservada e exame fundoscópico normal, podemos observar alterações discretas como rarefação ou atrofia EPR focal, irregularidade do EPR com mobilização de pigmentos, localizadas na região perifoveal em ambos os olhos que podem ser identificadas pela SD-OCT<sup>5,6,9,23,29,34,38</sup>.

Tais alterações têm evolução progressiva, culminando em atrofia concêntrica em direção a fóvea. Cria-se um aspecto peculiar na região macular, caracterizada por áreas circulares hiperpigmentadas e hipopigmentadas, denominada maculopatia em alvo ou em olho de boi ou *bull's-eye*<sup>2,4,5,27,33,34,38</sup>.

Além da maculopatia, os antimaláricos também podem causar outras manifestações oculares como córnea verticilata, neurite óptica, uveíte anterior, paralisia muscular, catarata subcapsular anterior, catarata subcapsular posterior, restrição da acomodação, poliose, depósito em coróide e íris<sup>32-33,38</sup>.

Alguns fatores de risco são dose da medicação, tempo de uso, idade (maior que 60 anos), presença de nefropatia ou hepatopatia. Em 2011, a revisão sobre triagem de maculopatia tóxica publicada pela Academia Americana de Oftalmologia (AAO) considerou dose de risco: dose máxima diária de CQ maior que 250 mg/dia ou maior que 4 mg/kg/dia, ou de HCQ maior que 400 mg/dia ou maior que 6,5 mg/kg/dia; tempo de uso maior que cinco anos; dose cumulativa destas medicações: dose total de risco para CQ maior que 460 g e para HCQ maior que 1000

g<sup>2,3,5,25,28,29</sup>. De acordo com Costedoat-Chalumeau, et al em 2015, a dose tóxica seria maior que 6mg/Kg/dia para usuários de HCQ e 3mg/Kg/dia para CQ<sup>34</sup>.

Recentemente, em março de 2016, a revisão publicada pela AAO sobre este tema dividiu os fatores de risco em maiores e menores. Os fatores de risco menores são: idade maior que 60 anos, presença de hepatopatia e fatores genéticos. Considerou como fatores de risco maiores o período de exposição maior que 05 anos, nefropatia, uso concomitante de tamoxifeno, a presença de maculopatia e a dose diária de uso (para HCQ maior que 5 mg/kg de peso real e CQ maior que 2,3 mg/kg de peso real)<sup>4</sup>.

A maculopatia tóxica pode ser classificada em cinco estágios<sup>39,41-44</sup>:

1. Pré-macular: observa-se no exame fundoscópico discreta hiperpigmentação perifoveal, acuidade visual normal ou perda leve (20/25 ou 6/9). Alguns exames como mfERG, CVC 10-2 ou SD-OCT podem apresentar alterações. No campo visual a alteração que pode estar presente é descrita como escotoma, localizado entre 4º e 9º. Nesta fase, a descontinuação da medicação impede a deterioração da função visual.

2. Maculopatia precoce: observa-se uma hiperpigmentação mais intensa em região perifoveal e apagamento do reflexo foveolar. A Lesão macular é sutil, inicia-se a formação da imagem em alvo que pode ser mais bem identificada pelo exame de angiografia fluoresceínica (AF) ou SD-OCT. O paciente pode apresentar metamorfopsia e baixa visual leve (20/25 ou 6/9). A partir desta fase a perda visual se torna irreversível mesmo com a suspensão da medicação.

3. Maculopatia Moderada: Marcada pela presença típica da lesão em alvo ou bull's-eye: imagem ovalada horizontalmente (mais extensa inferiormente), preservando a ilha central foveal hiperpigmentada, circundada por um halo de atrofia, hipopigmentado, e novamente cercada por um halo hiperpigmentado. Nesta fase tem redução moderada da visão (20/25 a 20/40 ou 6/9 a 6/18).

4. Maculopatia Grave: Presença de áreas de atrofia coriorretiniana perifoveal e perda da arquitetura macular. Acentuada redução da acuidade visual ( 20/40 a 20/250 ou 6/18 a 6/60).

5. Maculopatia Terminal: Presença difusa de atrofia do EPR e coriocapilar, permitindo a visualização dos grandes vasos da coróide, atenuação dos vasos retinianos, mobilização com agrupamento periféricos de pigmentos do EPR e atrofia



do disco óptico. Grave redução visual, a partir de (20/250 ou 6/60). Um quadro semelhante à retinose pigmentar<sup>31</sup>.

Uma vez detectado presença de alterações maculares anatômicas estruturais ou funcionais, em pacientes usuários de difosfato de cloroquina e /ou hidroxicloroquina a conduta é suspender a medicação, já que não existe tratamento curativo para esta maculopatia<sup>4,8,23,32-34,38,39-41</sup>.

Todos os pacientes em uso de HCQ ou CQ devem ser submetidos periodicamente a investigação de maculopatia tóxica, através de exames clínicos como acuidade visual, visão de cores, tela de Amsler, fundoscopia sob midríase e outros exames complementares<sup>2,3,18,22,28,29</sup>.

Em 2011, a AAO recomendou os exames complementares para acompanhamento dos pacientes em uso de antimaláricos: campo visual computadorizado (CVC) 10-2, teste de Amsler, retinografia fluoresceínica, eletrorretinografia, Tomografia de Coerência Óptica e autofluorescência<sup>2</sup>.

Na atualização de março de 2016, a SD-OCT está em destaque e é dito preferido para a triagem de toxicidade macular em relação ao CVC10-2. Este último é um teste subjetivo que depende da confiabilidade da resposta. Já a SD-OCT é um teste objetivo, altamente específico e de fácil execução. Outros testes objetivos que são recomendados: mfERG e autofluorescência de fundo<sup>4</sup>.

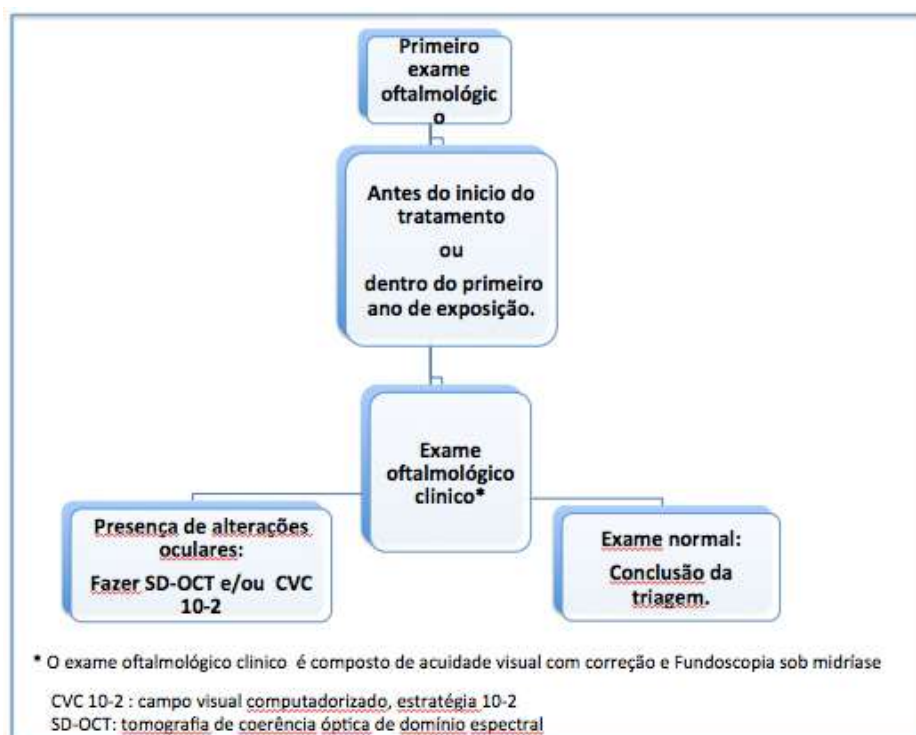
Não são mais recomendados os seguintes exames: retinografia, tomografia de coerência óptica tipo Time-Domain (já que não apresenta resolução para definir alterações precoce de toxicidade como a tecnologia espectral), eletrorretinograma de campo total, a tela de Amsler, teste de visão de cores e Electroculograma<sup>4</sup>. Outros exames são citados, ainda em estudo, para a triagem de maculopatia: microperimetria e *Adaptive Optics Retinal Imaging*<sup>4</sup>.

De acordo com o protocolo de acompanhamento<sup>4</sup> o primeiro exame oftalmológico deve se realizado antes do inicio do tratamento ou dentro do primeiro ano de exposição. Consiste em exame oftalmológico clínico (acuidade visual com correção e Fundoscopia sob midríase). O objetivo desta consulta é documentar o quadro visual, detectar alterações fundoscópicas e aconselhamento sobre dose e efeitos da medicação. Nesta primeira avaliação, os exames complementares (CVC10-2 e SD-OCT) devem ser solicitados quando detectado anormalidades, como lesão macular focal ou glaucoma<sup>4</sup> (Figura 1).

O segundo exame dependerá dos fatores de risco. Deve incluir exame clínico oftalmológico e complementar com SD-OCT ou CVC10-2. Os pacientes sem fatores de risco: tempo de uso menor que 05 anos e com dose adequada para o peso (para HCQ menor que 05 mg/kg de peso real e CQ menor que 2,3 mg/kg de peso real), o acompanhamento será realizado após 05 anos de exposição e posteriormente anual. Já os pacientes com fatores risco deveram fazer o rastreio anual<sup>4</sup> (Figura 2).

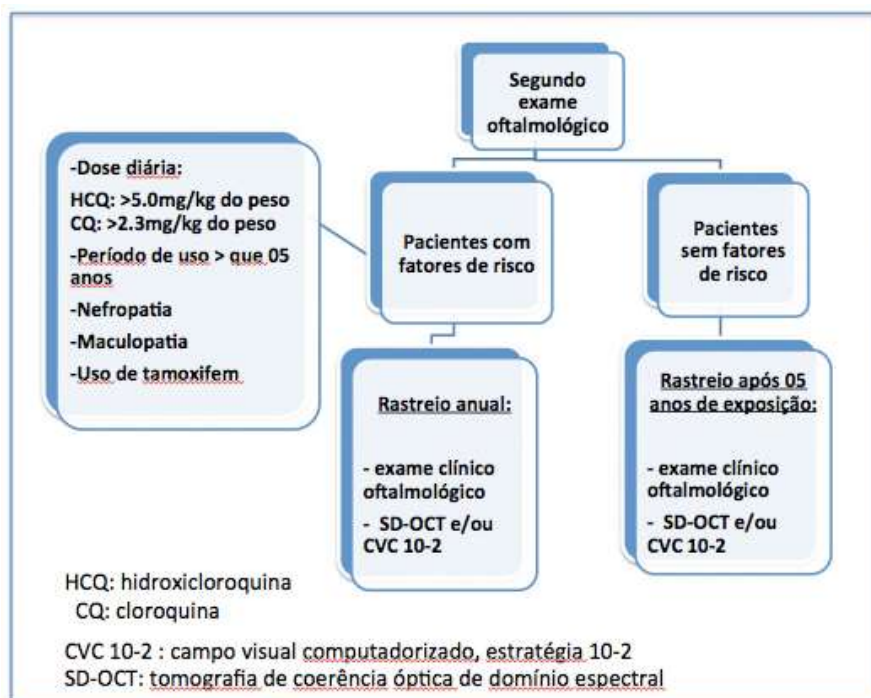
A cada consulta é importante explicar sobre o acompanhamento anual, verificar se a dose está adequada para o peso e investigar comorbidades como doença renal, uso de tamoxifeno e perda de peso importante<sup>4</sup>.

Figura 1- Fluxograma de triagem de maculopatia por antimaláricos - Primeiro exame



Fonte: Elaborado de acordo com a publicação da Academia Americana de Oftalmologia em 2016<sup>4</sup>.

Figura 2- Fluxograma de triagem de maculopatia por antimaláricos - Segundo exame



Fonte: Elaborado de acordo com a publicação da Academia Americana de Oftalmologia em 2016<sup>4</sup>.

Atualmente, os exames complementares oftalmológicos modernos como SD-OCT e ERGMF demonstram que pacientes expostos a antimaláricos têm alteração estrutural do epitélio pigmentar da retina (EPR) na região macular e na camada de fibras nervosas (CFN), apesar de possuírem exame clínico oftalmológico normal<sup>5,6,9,23,30,31,34</sup>. Entretanto, ainda não foi realizado um estudo para avaliação da coróide nos pacientes em uso de antimaláricos, como avaliação da espessura e presença de pigmentos e outros<sup>3,5,6,9,31,32</sup>.

Com o SD-OCT é possível perceber, com precisão, os limites da coróide, permitindo a visualização dos seus vasos<sup>9</sup>. A análise da coróide pelo SD-OCT tem sido usada recentemente para as doenças: coroidopatia serosa central, degeneração relacionada com a idade, degeneração miópica, vasculopatia polipoidal e outras<sup>3,5,6,9,31,32,45,46</sup>.

O estudo da coróide, avaliando presença de pigmentos, irregularidade e a sua espessura, pode ter correlação com o desenvolvimento da maculopatia tóxica e colaborar com a detecção precoce desta doença. Estes dados vêm sendo analisados para diversas retinopatias e coroidopatias, mas ainda não foi descrito na literatura para a maculopatia tóxica<sup>9,32,33,45,46</sup>.

## 1.6 Artrite Reumatoide (AR) e Lúpus Eritematoso (LE)

O termo doenças difusas do tecido conjuntivo é empregado para as moléstias que determinam inflamação secundária a um conjunto de distúrbios no sistema imune. Por provocarem modificações do colágeno presente em todo o organismo, são consideradas doenças multissistêmicas. Entre elas podemos citar a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso (LE), a esclerose sistêmica, a esclerodermia, a dermatopolimiosite, a síndrome de Sjögren e a poliarterite. Neste trabalho serão abordados, de forma mais detalhada, apenas a AR e o LE, doenças frequentes nos ambulatórios de dermatologia e reumatologia com indicação terapêutica de antimaláricos<sup>47,48</sup>.

A AR é uma doença autoimune mediada por depósito de complexos imunológicos nas articulações periféricas. Estes depósitos ativam proteases, citocinas, proteínas do complemento, neutrófilos, linfócitos, monócitos, células T CD4 e imunoglobulinas acarretando em sinovite articular persistente. Subsequentemente, evolui para destruição e deformidade da cartilagem comprometida além de erosões ósseas<sup>47,48</sup>.

É mais frequentemente em mulheres na proporção de 2:1, na quarta e quinta décadas de vida e sua incidência aumenta com a idade<sup>47,48</sup>.

O comprometimento articular é simétrico, gerando uma poliartropatia inflamatória e destrutiva de pequenas articulações associada à rigidez matinal. Acomete principalmente as articulações interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas, poupando as distais. Dados fundamentais para o diagnóstico diferencial das artrites<sup>47,48</sup>.

A AR está associada a manifestações sistêmicas, como alterações cutâneas (nódulos reumatoides sobre as proeminências ósseas e vasculites), nódulos e fibrose pulmonar, neuropatia multifocal, amiloidose secundária e síndrome do túnel do carpo<sup>34,47-49</sup>.

Os achados oftalmológicos estão mais frequentes no segmento ocular anterior: ceratoconjuntivite seca, esclerite, episclerite, ceratite ulcerativa, uveíte e síndrome da bainha do tendão do oblíquo superior adquirida<sup>34,41,43,47,48</sup>. Pode acometer o segmento posterior ocasionado vasculite<sup>30,41,43,47</sup>.

Artigos recentes mostram que a frequência de uveíte anterior nos pacientes com AR não é mais comum do que na população geral<sup>41,47,48</sup>. As manifestações corneais e conjuntivais da síndrome de Sjögren surgem entre 10-15% dos pacientes<sup>41,47,48</sup>.

Outras estruturas oculares afetadas no curso da artrite reumatoide são a episclera e a esclera. A episclerite, que se observa no curso desta doença, é uma afecção benigna e geralmente bilateral, autolimitada e recorrente, que afeta mais os adultos jovens e pode surgir desde o início da enfermidade de base<sup>33,42,43,47</sup>. Não sucede, assim, com a esclerite, que pode ser grave, com dor intensa, deterioração da visão e destruição tecidual com perfuração do globo.

Menos frequente é a ceratite que, em geral, se associa à esclerite, no curso da artrite reumatoide. Nesses casos, será adjacente aos focos esclerais inflamatórios, a qual pode evoluir para a ceratite esclerosante, que é a complicação mais comum da esclerite, no curso da AR<sup>50</sup>.

Outras manifestações que podem se apresentar na AR são a nodulose reumatoide epibulbar, a pupila tônica, a paralisia facial periférica com alterações da mobilidade palpebral e ceratopatia por lagofthalmia<sup>50</sup>. A síndrome de Brown, dada pela alteração da função do músculo oblíquo superior, devido à tenossinovite estenosante da bainha do tendão, produzindo diplopia vertical tem sido descrita em pacientes com múltiplos nódulos reumatoides<sup>8,47,48</sup>.

Por último, tem-se a iatrogenia ocular no tratamento da AR, que resulta em manifestações frequentes como as ceratites, hemorragias retinianas e as neurites ópticas, associadas a uso sistemático dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)<sup>50</sup>; a dermatite esfoliativa nas pálpebras ou o depósito de ouro no cristalino, pelo uso dos sais de ouro; glaucomas e cataratas subcapsulares com o tratamento prolongado com glicocorticóides e o aumento da pigmentação da mácula com o anel de despigmentação rodeado de outro, de hiperpigmentação (imagem denominada de “olho de boi”), que compromete a agudeza visual e a visão das cores com a terapêutica a longo prazo dos antimaláricos<sup>7,47,48</sup>.

O tratamento da AR pode ser realizado por várias classes de medicamento: esteróides, hidroxicloroquina e/ou difosfato de cloroquina, azatioprina, leflunomide, ciclosporina A, sulfassalazina (SSZ), metotrexato (MTX). Todas estas medicações, após o uso crônico, são capazes de provocar efeitos tóxicos multissistêmicos<sup>47,48</sup>. Como exemplo, alteração da função hepática, células sanguíneas e da medula

óssea causado pelo MTX, SSZ, leflunomide, azatioprina; toxicidade renal pela ciclosporina A; pneumonite pelo MTX; reações alérgicas cutâneas pela SSZ; predisposição maior a infecções pela azatioprina e ciclosporina A; retinopatia tóxica pela hidroxicloroquina e/ou difosfato de cloroquina<sup>47,48</sup>.

Todos os medicamentos podem ocasionar efeitos adversos e seu uso deve ser considerado em função do benefício maior. Os antimaláricos são frequentemente utilizados como opção inicial no tratamento da AR, é vantajoso por não afetar a medula óssea ou provocar disfunção hepática<sup>48</sup>.

O tratamento instituído é de 6mg/kg/dia via oral (VO) para a hidroxicloroquina e de 4 mg/kg/dia VO para o difosfato de cloroquina<sup>47,48</sup>.

Já o lúpus eritematoso (LE) é uma doença autoimune, com comprometimento multissistêmico. A produção de auto-anticorpos e imunocomplexos circulantes gera lesão vascular e tecidual<sup>50,51</sup>. Acomete em maior proporção pacientes do sexo feminino, entre a terceira e quinta décadas de vida <sup>47, 51-54</sup>.

A manifestação clínica é diversificada e depende do local de comprometimento, tais como alterações mucocutâneas (*rash* facial em asa de borboleta, *rash* discóide, alopecia, vasculite, telangectasias, fotossensibilidade, alopecia, ulceração oral e fenômeno de Raynaud); artrite; miosite; tendinite; glomerulonefrite; alterações do sistema cardiovascular (pericardite, endocardite, miocardite); alterações pulmonares (pleurite, atelectasia); distúrbios sanguíneos (anemia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia); esplenomegalia; linfadenopatia; comprometimento do sistema nervoso central - SNC e periférico (polineurite, paralisia de nervos cranianos, epilepsia, acidente vascular encefálico, psicose, lesão na medula espinhal)<sup>47-54</sup>.

Os achados oftalmológicos podem ocorrer tanto no segmento ocular anterior quanto no posterior. Os principais são madarose, ceratoconjuntivite seca, esclerite, ceratite ulcerativa periférica, uveíte, vasculite retiniana, neuropatia óptica<sup>47</sup>.

O LE pode ser classificado como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou lúpus eritematoso cutâneo (LEC) <sup>41,47-52</sup>.

Todas as formas clínicas do LE têm como indicação terapêutica as drogas antimaláricas<sup>51-54</sup>. A dose recomendada é de 6,0 mg/kg/dia via oral (VO) de hidroxicloroquina<sup>8,39-40</sup>.

As manifestações cutâneas são as mais frequentes, principalmente no início da doença, presentes em cerca de 90% dos pacientes lúpicos<sup>52</sup>.

As manifestações oculares são de grande importância, posto que podem constituir os primeiros sinais clínicos da enfermidade a partir dos quais pode-se chegar ao diagnóstico específico ou podem servir como medida da atividade e de prognóstico da forma sistêmica da doença<sup>8</sup>.

O LES pode afetar qualquer estrutura do olho, de maneira que as manifestações vasculares retinianas são a forma mais comum. Na maioria dos casos, consistem em vasculites oclusivas nas arteríolas retinianas capilares<sup>47,48</sup>. A doença oclusiva retiniana é uma complicação grave que pode produzir cegueira transitória ou permanente.

No seguimento ocular anterior tem-se descrito o surgimento de conjuntivite e episclerite em períodos de atividade clínica, ceratite pontilhada superficial, erosão epitelial recorrente e ceratite estromal. O ressecamento ocular é frequente e se deve, em muitos casos, à coexistência com a síndrome de Sjögren<sup>50</sup>.

Outras formas de acometimento ocular são: inflamação orbitária, miosite, pseudo-blefarite, papilite, neurite retrobulbar, neuropatia óptica isquêmica anterior, atrofia óptica, paralisia dos nervos cranianos (III, IV e VI), oftalmoplegia internuclear, nistagmo, defeitos no campo visual (homônimos), cegueira cortical, alucinação visual, papiledema (secundário a hipertensão endocraniana) e glaucoma secundário<sup>8,41,47</sup>.

O tratamento inclui o uso de medicações, algumas semelhantes às empregadas na AR: drogas antimaláricas, AINE, esteroides sistêmicos e tópicos (usados principalmente nas lesões cutâneas crônicas), azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila, belimumabe, MTX e leflunomida<sup>52-54</sup>.

Existem outras medicações podem ser utilizadas no tratamento de LE, tais como: os retinóides sintéticos isotretinoína e acitretina (úteis em casos de lúpus discoide, possuem efeitos colaterais marcantes: hepatite medicamentosa, hipertrigliceridemia, secura cutânea e de mucosas, alterações ósseas consistentes com hiperostose esquelética idiopática difusa - DISH e teratogenicidade). A dapsona, como efeito colateral provoca toxicidade hematológica, renal e hepática. A talidomida conhecida pelos catastróficos efeitos teratogênicos. E por último a ciclofosfamida, um agente alquilante<sup>52-54</sup>.

## 1.7 Aderência ao tratamento

Avaliar a aderência ao tratamento permite identificar se a falha do mesmo é causada por não resposta a medicação ou por não adesão<sup>12</sup>. Durcan et al, 2015, comprovou que a dosagem sanguínea da medicação prescrita pode não corresponder a administrada pelo paciente por não aderência ao tratamento<sup>10</sup>. Isso influencia na conduta médica para abordagem terapêutica e acompanhamento de possíveis complicações por toxicidade da medicação<sup>25</sup>.

De acordo com OMS, nos países desenvolvidos somente 50% dos indivíduos com doença crônica seguem corretamente o tratamento<sup>55</sup>. Nos países subdesenvolvidos este valor pode ser ainda menor pelo difícil acesso a medicação<sup>11</sup>.

Estima-se uma taxa de adesão ao tratamento para AR e LE de 31,7%<sup>56</sup>. Este pode variar de acordo com o método empregado para análise da aderência. A literatura não descreve um método padrão-ouro para esta avaliação. Prudente et al em 2016, utilizando o questionário de Morisky, descreve a prevalência de adesão ao tratamento de 16,4% em pacientes com AR e 45,9% nos com LES<sup>11</sup>.

Os métodos descritos para avaliar a adesão ao tratamento são divididos em objetivos e subjetivos. Os objetivos são a medida da concentração sanguínea a da medicação e o *Medication Event Monitoring Systems* (MEMS)<sup>13</sup>. Este último utiliza um microchip para verificar quando o paciente abriu seu recipiente de remédio<sup>13</sup>. Os métodos subjetivos consistem em questionários estruturados, como Morisky<sup>56</sup> e a contagem de comprimidos tomados.

De acordo com os estudos, o método mais eficaz para avaliar a aderência seria o MEMS e o menos eficaz a contagem de comprimidos<sup>13</sup>. As avaliações objetivas são preferidas, uma vez que os pacientes costumam superestimar sua própria adesão<sup>57</sup>. Porém, por serem métodos invasivos, estes são mais apropriados para estudos clínicos<sup>13</sup>. A utilização de questionários validados seria o mais factível para a nossa realidade<sup>13,58</sup>. Ting et al, em 2012 utilizou métodos distintos para analisar a adesão ao tratamento, e concluiu que a adesão avaliada por questionário se correlaciona com a baseada na dosagem sanguínea de HCQ e pelo método MEMS<sup>59</sup>. Os antimaláricos têm meia vida longa, próxima de 40 dias, o que permite sua avaliação sanguínea<sup>13</sup>.



Os fatores que contribuem para a não-adesão ao tratamento são: socioeconômicos<sup>60</sup>, acessibilidade de medicamentos<sup>61</sup> e de nível de renda<sup>13,62</sup>. A depressão é um fator citado por vários autores que dificulta a adesão<sup>11,13,60,62-65</sup>. Farhangian et al em 2015, comprovou que a adesão diminui ao longo do tratamento e que quadros mais graves tendem a ter maior aderência<sup>13</sup>.

A relação médico-paciente desempenha um papel fundamental na adesão ao tratamento e é descrita como a principal medida para estimular o uso correto da medicação<sup>13,59,66,67</sup>. Pacientes que frequentam regularmente as consultas e têm uma boa comunicação com o seu médico, aderem mais ao tratamento<sup>11,13</sup>. Além disso, estudos mostram que quanto maior o nível de escolaridade do paciente maior a cooperação com o tratamento<sup>11,13,56,58,60,61,63,64</sup>.

Marengo et al, em 2012, monitorou por dois anos a aderência ao tratamento de pacientes com LE e observou que apesar da melhora clínica dos pacientes com uso regular da medicação, não houve associação estatisticamente significativa entre adesão e atividade da doença LES<sup>65</sup>.

Medidas simples podem ser utilizadas para melhorar a adesão ao tratamento, como o aconselhamento durante a consulta, mesmo que o paciente frequente rotineiramente o ambulatório. É importante orientar sobre a medicação, alertar para os efeitos adversos e verificar se o tratamento está sendo seguido de forma correta<sup>13,56,59,66-68</sup>.

Uma medida mais complexa com impacto positivo para a adesão ao tratamento é a implementação de um sistema multidisciplinar com inclusão do especialista em farmacologia. Este profissional é capaz de avaliar precocemente o risco de toxicidade, correção de doses e interação medicamentosa<sup>56</sup>. A atenção farmacêutica é prática já implementada em alguns países para otimizar o tratamento e obteve melhor aderência dos pacientes<sup>56</sup>.

Estudos comprovam que lembretes com mensagens de texto enviado para os pacientes não aumentam a adesão<sup>13,59,66</sup>.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Avaliar a frequência da retinopatia tóxica e a aderência ao tratamento de pacientes com Lúpus Eritematoso (LE) e Artrite Reumatoide (AR) em uso crônico de difosfato de cloroquina (CQ) ou hidroxiclороquina (HCQ) pelo exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) e por um questionário composto de 11 perguntas, de acordo com os achados do exame de acuidade visual (tabela de Snellen), o teste de visão de cores (tabela de Ishihara) a fundoscopia e a retinografia (*red-free*).

### 2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a prevalência de retinopatia tóxica em pacientes com LE e AR em uso crônico de difosfato de cloroquina e/ou hidroxiclороquina por um período igual ou superior a um ano detectável pelo o exame tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT).
- b) Comparar os exames oftalmológicos de acuidade visual (pela tabela de Snellen), teste de visão de cores (tabela de Ishihara), fundoscopia e as imagens obtidas com o exame de SD-OCT nestes mesmos pacientes.
- c) Classificar a maculopatia tóxica por antimaláricos nos pacientes portadores de LE e AR de acordo com o exame SD-OCT.
- d) Avaliar a aderência e opinião dos pacientes sobre os medicamentos.

### **3 MÉTODOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, situado no andar térreo do Hospital Universitário Pedro Ernesto, CAAE: 06114912.2.0000.5259, dia 17/10/12. Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### **3.1 Amostragem**

Desenho do estudo: estudo transversal com avaliação de pacientes em uso de difosfato de cloroquina e/ou hidroxicloroquina regular por um período igual ou superior a um ano.

Tipo da amostra: amostra de conveniência.

Tamanho amostral: todos os pacientes em uso de antimaláricos que foram atendidos no serviço de oftalmologia, no setor de oftalmologia em reumatologia, no período de novembro de 2012 até outubro de 2014 que se enquadraram nos critérios de inclusão da pesquisa.

#### **3.2 Pacientes**

Os pacientes em uso de antimaláricos foram encaminhados pelos médicos assistentes das especialidades reumatologia e dermatologia para avaliação oftalmológica de rotina. Existe um setor específico no serviço de oftalmologia do HUPE para atender estes pacientes, denominado setor da oftalmologia em reumatologia. As consultas são marcadas pelos médicos assistentes ou diretamente no serviço de oftalmologia. Todos os pacientes marcados sabiam da existência da pesquisa e foram atendidos conforme a rotina padrão. A partir do momento que se iniciou a pesquisa, os pacientes marcados no setor foram avaliados pela

pesquisadora. Todos os pacientes foram encaminhados para consulta oftalmológica independente de terem ou não queixas oftalmológicas.

No dia da consulta explicou-se novamente aos pacientes sobre pesquisa e os que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Os que não aceitaram foram examinados, mas não foram incluídos no trabalho.

Dos 300 pacientes avaliados, 217 foram elegíveis para a pesquisa.

Durante a consulta, preencheu-se uma ficha de atendimento padronizada (Apêndice B) além do prontuário padrão do HUPE e aplicou-se um questionário (Apêndice C).

O questionário estruturado possuía 11 perguntas para avaliar a aderência ao tratamento e regularidade da medicação em uso. Foi questionado aos pacientes sobre a doença de base, o uso de CQ ou HCQ no momento da pesquisa, a presença ou não de sintomas e ou complicações com a medicação em uso, a dose, tempo, frequência de uso e de esquecimento das tomadas, as informações do médico assistente sobre o tratamento, o conhecimento sobre os efeitos adversos, a opinião pessoal sobre as substâncias e a necessidade do acompanhamento oftalmológico.

Os usuários de antimaláricos foram submetidos a exame clínico oftalmológico incluindo acuidade visual (pela tabela de Snellen localizada a 06 metros do paciente e adequadamente iluminada), refração, teste de visão de cores (pela tabela de Ishihara), tabela de Amsler, biomicroscopia, tonometria de aplanção e fundoscopia. O exame fundoscópico foi realizado sob midríase após instilação de colírio midriático na dose de três aplicações de uma gota de 10/10 minutos. O último exame realizado foi tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT).

### **3.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos na pesquisa os pacientes portadores de LE ou AR em uso regular e contínuo de fosfato de cloroquina e ou hidroxicloroquina por no mínimo um ano que não possuía nenhum dos critérios de exclusão.

A avaliação da regularidade em que o paciente tomava a medicação antimalárica prescrita foi realizada através do questionário (Apêndice C). Analisou-se as respostas das perguntas de números 2, 5 e 6:

- Foram incluídos os pacientes que na pergunta número 2 (Você faz uso da medicação cloroquina ou hidroxicloroquina?) responderam “sim eu estou usando” ou “não, mas já usei”. Na pergunta numero 5 (Você esquece de tomar o remédio?) responderam “não, eu sempre tomo”. Na pergunta número 6 (Há quanto tempo faz uso deste remédio?) foram incluídos os pacientes que responderam tomar a medicação por um período igual ou maior que um ano.
- Foram excluídos os pacientes que na pergunta número 2 (Você faz uso da medicação cloroquina ou hidroxicloroquina?) responderam “não, nunca usei”. Na pergunta numero 5 (Você esquece de tomar o remédio?) responderam “sim, quando viajo”, ou “sim, no fim de semana ou feriado” ou responderam “sim, quando vou ao médico”. Na pergunta número 6 (Há quanto tempo faz uso deste remédio?) foram excluídos os pacientes que responderam tomar a medicação por um período menor que um ano.

Também foram excluídos os pacientes sabidamente portadores de doença ocular pelo exame clínico e complementar oftalmológico, tais como: neuropatia óptica, glaucoma, oclusão vascular, maculopatia degenerativa que poderia influenciar o resultado da pesquisa.

### **3.4 Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT)**

O aparelho utilizado foi da Heidelberg SpectralisTMSD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Utilizou-se os recursos e software do próprio aparelho para cálculo e avaliação da espessura macular, espessura da coróide e espessura da camada de fibras nervosas. Ele fornece a imagem em gráficos, mapa de espessura, foto *red free* e foto em corte óptico da anatomia macular. Possibilita o estudo minucioso da anatomia macular, identificando as camadas da retina. Permite

avaliar a extensão e profundidade de acometimento. Algumas linhas são importantes para avaliação da integridade estrutural macular, tais como junção ISOS (linha demarcando a junção do segmento interno com o segmento externo da retina) e do EPR (epitélio pigmentar da retina)<sup>3,5,6,9,31,45,46</sup>.

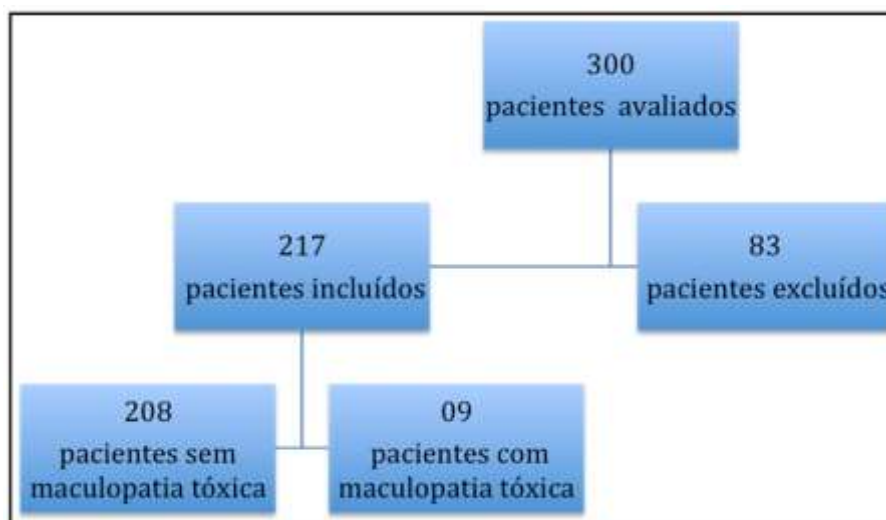
Para avaliar a coróide, no momento da aquisição do exame foi utilizada a ferramenta *Enhanced depth imaging* (EDI), fornecendo um corte óptico com maior nitidez da coróide, o que permite avaliar os grandes, médios e pequenos vasos da coróide. Posteriormente, para mensurar a espessura da coróide, escolheu-se uma foto com corte óptico central foveal. A medida é feita manualmente, utilizando os compassos do aparelho. O primeiro passo é identificar o centro da fovéola, abaixo deste ponto, traça-se uma linha vertical com o comprimento do EPR até a linha de junção da coróide com a esclera. O segundo passo é fazer mais 04 linhas verticais simétricas e equidistantes de 500 micra<sup>3,5,6,9,31,45,46</sup>.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Dados demográficos

Foi avaliado um total de 300 pacientes. Destes, 217 foram incluídos e 83 excluídos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dos pacientes incluídos, 208 apresentaram exame oftalmológico clínico e complementar com SD-OCT normal e nove apresentam sinais para o diagnóstico de maculopatia tóxica por antimaláricos (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos avaliados na pesquisa

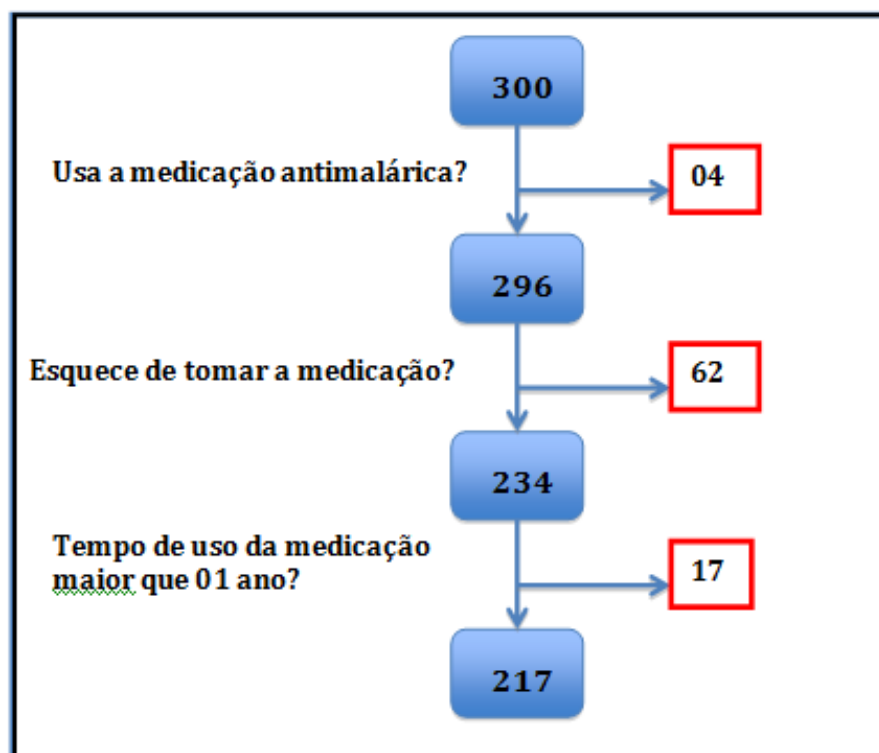


Os pacientes diagnosticados com maculopatia tóxica por antimaláricos pelo SD-OCT foram encaminhados para os médicos assistentes de seus setores para substituição imediata da medicação antimalárica e seguiram em acompanhamento oftalmológico.

Após a análise das repostas dos questionários, 83 pacientes foram excluídos do trabalho pelos motivos: quatro negaram ter usado em algum momento a medicação antimalárica; 62 relataram que esqueciam de tomar a medicação antimalárica e 17 estavam no início do tratamento e em uso da medicação antimalárica por um período inferior a um ano (Figura 4).

A prevalência de maculopatia tóxica por antimaláricos (fosfato de cloroquina e hidroxicloroquina) detectada pelo exame SD-OCT na população em estudo foi 4,15% (95% IC: 0,015 A 0,068), 9 de 217 pacientes.

Figura 4 - Critérios de exclusão e inclusão de acordo com a resposta do questionário aplicado aos pacientes usuários de antimaláricos



A prevalência de maculopatia tóxica por difosfato de cloroquina detectada pelo exame SD-OCT na população em estudo foi 7,4% (95% IC: 0,0042 A 0,143), 4 de 54 pacientes.

A prevalência de maculopatia tóxica por hidroxicloroquina detectada pelo exame SD-OCT na população em estudo foi 0,82% (95% IC: 0,00786 A 0,02438), 1 de 121 pacientes.

A prevalência de maculopatia tóxica antimaláricos nos pacientes que usaram como primeira opção a medicação difosfato de cloroquina e posteriormente foi substituída por hidroxicloroquina detectada pelo exame SD-OCT na população em estudo foi 9,52% (95% IC: 0,0064 A 0,1836), 4 de 42 pacientes.



A prevalência de maculopatia tóxica por antimalárico na forma grave da doença detectada pelo exame SD-OCT na população em estudo foi 0,46%(95% IC: 0,0044 A 0,0136).

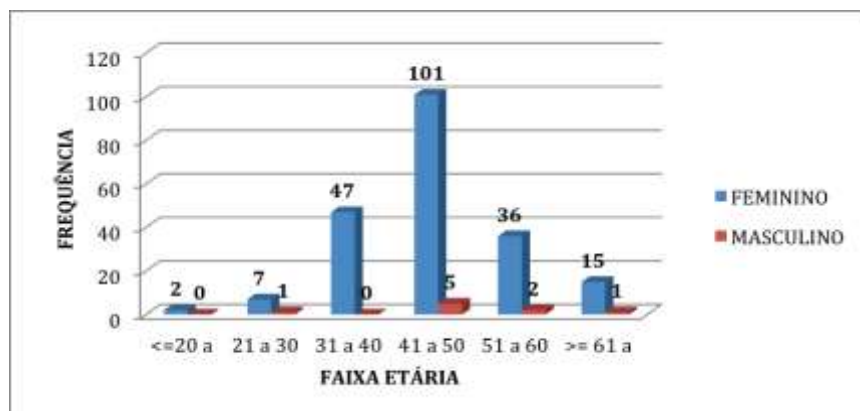
#### 4.2 Resultado do questionário dos usuários de antimaláricos

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos quanto ao sexo e a doença

SEXO/PATOLOGIA	LE	LE	AR	AR	TOTAL	
	Fi	%	Fi	%	Fi	%
FEMININO	144	66%	64	30%	208	96%
MASCULINO	9	4%	-	-	9	4%
TOTAL	153	70%	64	30%	217	100%

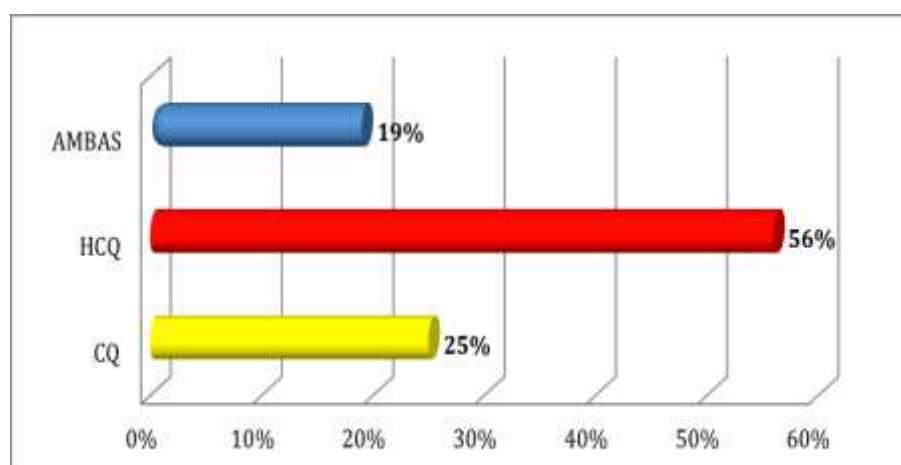
Dos 217 pacientes 96%, (208) eram do sexo feminino e 4% (9) do sexo masculino. Eram portadores de LE, 153 (70%) pacientes, e de AR 64 (30%) pacientes. Quando comparado à distribuição dos pacientes do sexo feminino por doença, 66% (144) tinham LE e 30% (64) AR. Todos os pacientes masculinos eram portadores de LE.

Gráfico 1 – Distribuição da idade dos pacientes usuários de antimaláricos em relação ao sexo



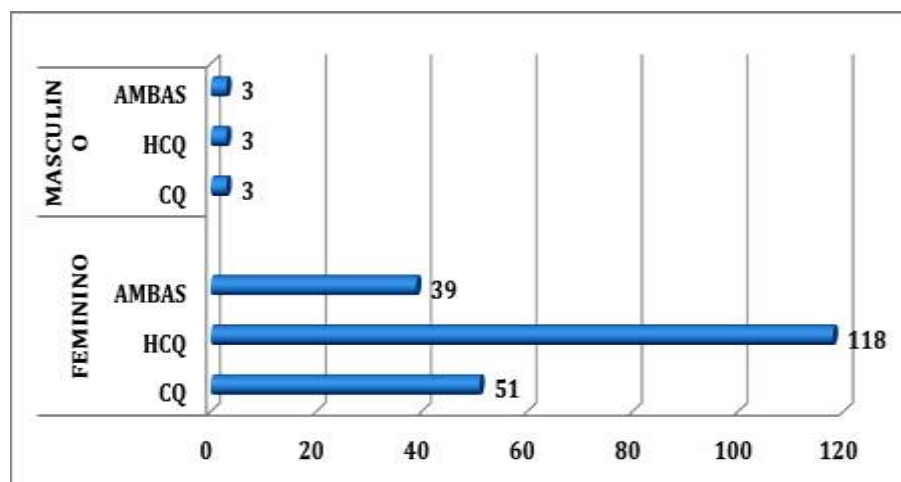
Dos 208 pacientes femininos, dois estavam na faixa etária de menor ou igual a 20 anos; sete, entre 21 a 30 anos; 47, entre 31 a 40 anos; 101, entre 41 a 50 anos; 36, entre 51 a 60 anos; e 15 estavam na faixa etária maior ou igual a 61 anos. Em relação aos nove pacientes masculinos, um estava entre 21 a 30 anos; cinco estavam entre 41 a 50 anos; dois entre 51 a 60 anos; e um estava na faixa etária maior ou igual a 61 anos. As faixas etárias menor ou igual a 20 anos, e entre 31 a 40 anos não tiveram pacientes do sexo masculino (Gráfico 1).

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos de acordo com a medicação utilizada



A medicação HCQ estava sendo usada em 56% (121) dos pacientes avaliados, a CQ em 25% (54) dos pacientes, e 19% (42) mencionaram ter usado em algum momento CQ que foi substituída posteriormente pela HCQ (Gráfico 2).

Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos em relação a medicação utilizada e o sexo



Dos nove pacientes do sexo masculino, três estavam usando HCQ, três CQ e três mencionaram uso de ambas as medicações em tempos distintos. No sexo feminino 118 estavam usando HCQ, 51 CQ e 39 usaram ambas as medicações em tempos distintos (Gráfico 3).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes usuários de antimaláricos de acordo com a medicação utilizada e a patologia

PATOLOGIA/DROGA	LE		AR		TOTAL Fi
	Fi	%	Fi	%	
CQ	34	22%	20	31%	54
HCQ	89	58%	32	50%	121
AMBOS	30	20%	12	19%	42
<b>TOTAL</b>	153	100%	64	100%	217

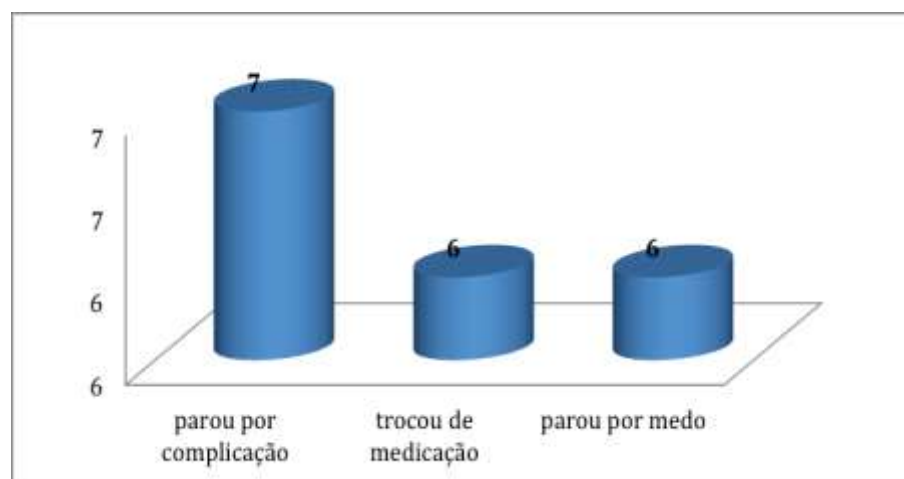
Dos 153 portadores de LE, 58 % (89) eram usuários de HCQ; 22% (34) de CQ e 20% (30) usaram em algum momento as duas medicações. Em contrapartida, dos 64 portadores de AR 50% (32) usaram HCQ, 31% (20) CQ e 19% (12) mencionaram uso de ambas as medicações (Tabela 2).

Gráfico 4 – Respostas dos pacientes avaliados sobre o uso da medicação antimalárica



Dos 217 pacientes 91% (198) usavam a medicação antimalárica regularmente e 9%(19) já haviam usado a medicação de forma regular mas no momento não estavam em uso da medicação.

Gráfico 5 - Motivos alegados pelos usuários de antimaláricos para interromper a medicação



Dos 19 pacientes que não estavam usando a medicação antimalárica no momento da pesquisa, porém que já a haviam utilizado de forma regular anteriormente, 36,8% (7) alegaram que a medicação foi suspensa por seu médico por ter desencadeado complicações com o uso de HCQ ou CQ; 31,6% (6) alegaram que a medicação antimalárica foi substituída por outra, de diferente classe terapêutica para a doença em questão, sem justificar o motivo da troca; e 31,6% (6)

alegaram que a medicação foi suspensa pelo próprio paciente por medo de continuar administrando-a (Gráfico 5).

Tabela 3 - Desfecho dos motivos apresentados pelos pacientes usuários de antimaláricos para interromper a medicação

<b>MOTIVO</b>	<b>COMPLICAÇÃO</b>	<b>TROCA DE MEDICAÇÃO</b>	<b>MEDO</b>
<b>DESFECHO</b>			
<b>SUSPENDEU SEM NECESSIDADE, SEM MACULOPATIA, DIAGNÓSTICO ERRADO*</b>	<b>86%</b>	-	-
<b>BENEFICIADOS, PERDERAM O MEDO E VOLTARAM A USAR A MEDICAÇÃO</b>	-	-	<b>100%</b>
<b>FALSA CONTRA INDICAÇÃO</b>	-	<b>100%</b>	-

Dos pacientes que alegaram ter suspenso a medicação antimalárica devido à complicação oftalmológica, 85% tiveram a medicação suspensa sem necessidade, com diagnóstico equivocadamente de maculopatia tóxica. Estes apresentaram exame de SD-OCT normal. Somente um paciente que alegou ter maculopatia tóxica, teve diagnóstico confirmado pelo exame SD-OCT (Tabela 3).

Todos os pacientes que já haviam usado a medicação antimalárica, a qual havia sido substituída por outra modalidade terapêutica após o exame de SD-OCT, puderam usá-la novamente, conforme prescrito anteriormente. Estes pacientes apresentaram exame SD-OCT normal e foram considerados como falsa contra-indicação ao uso da medicação antimalárica.

Dos pacientes que alegaram ter suspenso a medicação por medo de usá-la, 100% apresentaram exame SD-OCT normal. Estes puderam retornar o uso da medicação com segurança.

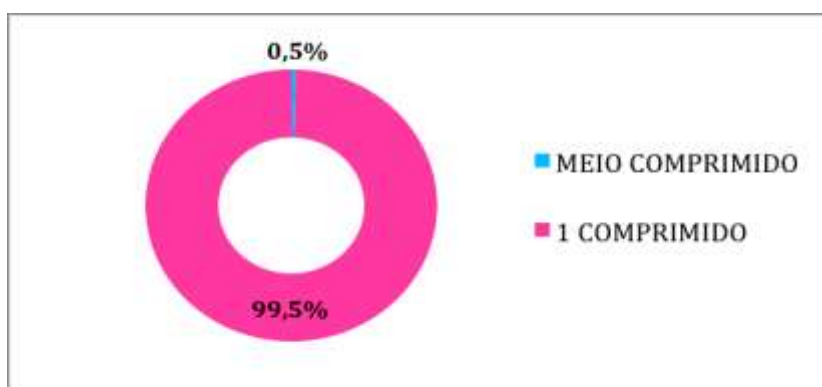
Tabela 4 - Números de dias da semana que os pacientes tomam a medicação antimalárica

Nº DE DIAS	Fi	%
1 dia	-	-
2 dias	1	0,5%
3 dias	14	6,5%
4 dias	7	3,2%
5 dias	29	13,4%
6 dias	5	2,3%
7 dias	161	74,1%
<b>TOTAL</b>	<b>217</b>	<b>100,0%</b>

Nenhum paciente toma a medicação um dia da semana. Um paciente (0,5%) toma a medicação dois dias da semana; 14 (6,5 %), tomam três dias; sete (3,2%), tomam quatro dias; 29 (13,4%), tomam cinco dias; cinco (2,3%) tomam seis dias; e 161 (74,1%) tomam sete dias (Tabela 4).

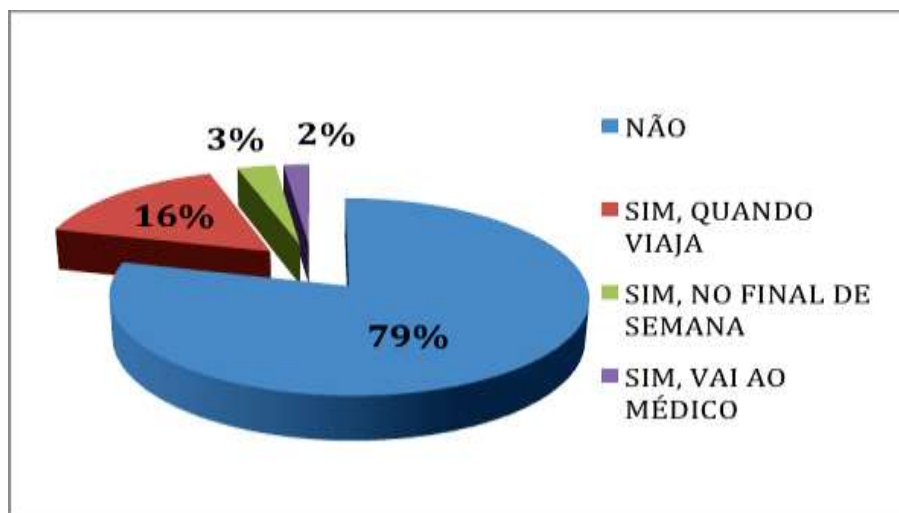
Ao saber o número de dias da semana e a quantidade de comprimido que o paciente toma por dia podemos fazer o cálculo aproximado para avaliar a dose cumulativa de antimaláricos. Portanto, os usuários de CQ 07 dias na semana precisariam de 05 anos de uso contínuo para atingir a dose tóxica, e os que a utilizam 05 dias na semana, precisariam de 08 anos. Para os usuários de HCQ 07 dias na semana precisariam de 07 anos e os que a usam 05 dias na semana 09 anos.

Gráfico 6 - Quantidade de comprimido da medicação antimalárica tomada por dia



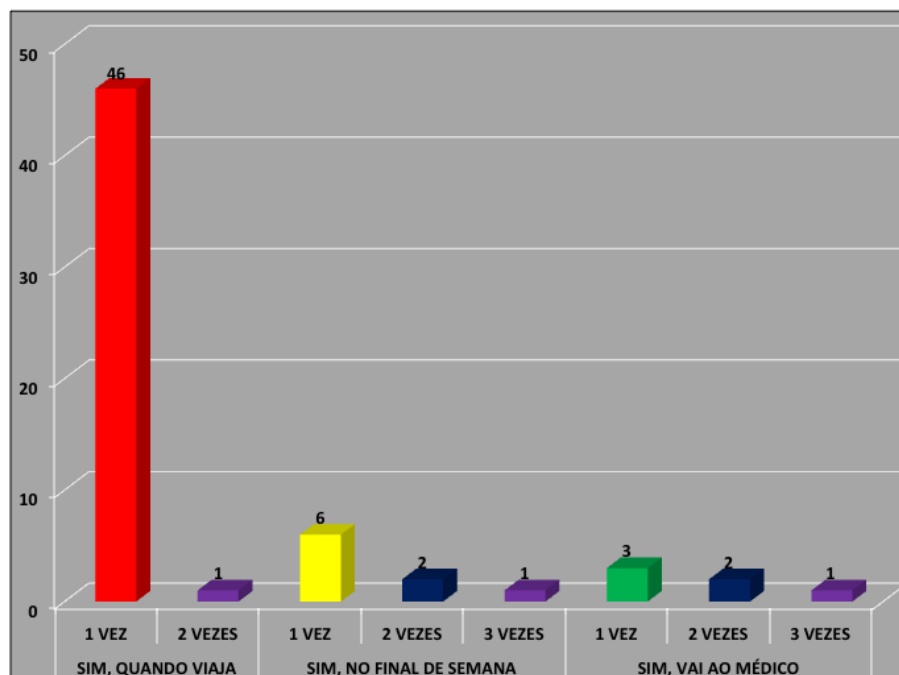
Um paciente (0,5%) relatou tomar meio comprimido por dia, 216 (99,5%) dos pacientes tomavam um comprimido por dia; nenhum paciente tomava mais que um comprimido por dia (Gráfico 6).

Gráfico 7 - Quantidade de usuários de antimaláricos que esquecem de tomar a medicação



Ao interrogar os pacientes se eles se esqueciam de tomar a medicação antimalárica, a resposta foi “Não, eu sempre tomo a medicação”, em 79% (234) dos pacientes; foi “Sim, quando viajo”, em 16% (47) dos pacientes; foi “Sim, no fim de semana ou feriado”, em 3% (09); foi “Sim, quando vou ao médico” em 2% (06) dos pacientes; 21% (62) esqueceram de tomar a medicação em momentos distintos (Gráfico 7).

Gráfico 8 - Frequência com que os usuários de antimaláricos esquecem de tomar a medicação, distribuídos em número de dias por semana



Distribuídos em número de dias por semana, dos pacientes que responderam esquecer de tomar a medicação “quando viajo”, 46 o esqueceram uma vez por semana e um esqueceu duas vezes por semana. Dos que responderam esquecer “no fim de semana ou feriado”, seis, uma vez por semana; dois, duas vezes por semana e um, três vezes por semana. Dos que responderam esquecer “quando vou ao médico” três, uma vez por semana; dois, duas vezes por semana e um, três vezes por semana (Gráfico 8).



Tabela 5 - Tempo de uso da medicação antimalárica nos pacientes avaliados

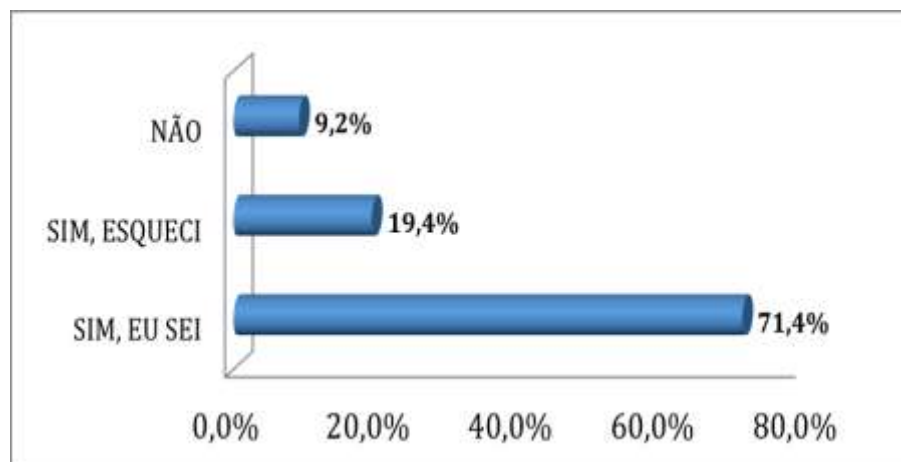
TEMPO DE USO (ANOS)	Fi	%	Fac	%ac
1	16	7,37	16	7,37
2	18	8,29	34	15,66
3	17	7,83	51	23,49
4	15	6,91	66	30,4
5	14	6,45	80	36,85
6	19	8,76	99	45,61
7	19	8,76	118	54,37
8	9	4,15	127	58,52
9	10	4,61	137	63,13
10	20	9,22	157	72,35
11	27	12,44	184	84,79
12	21	9,68	205	94,47
13	10	4,61	215	99,08
14	2	0,92	217	100,00%
TOTAL	217	100,00%	217	100,00%

Dos 217 pacientes, 16 (7,37%) usaram a medicação por um ano; 18 (8,29%), usaram-na por dois anos; 17 (7,83%), por três anos; 15 (6,91%), por quatro anos; 14 (6,45%), por cinco anos; 19 (8,76%), por seis anos; 19 (8,76%), por sete anos; nove (4,15%), por oito anos; 10 (4,61%), por nove anos; 20 (9,22%), por dez anos; 27 (12,44%), por 11 anos; 21 (12,44%), por 12 anos; 10 (4,61%), por 13 anos e 02(0,92%), usaram-na por 14 anos (Tabela 5).

A média do tempo de uso da medicação antimalárica foi 7,14 anos, a mediana foi sete anos, a moda foi 11 anos, o desvio padrão foi 3,82, CV foi 53,5%, amplitude foi 13 e a variância foi 14,57.

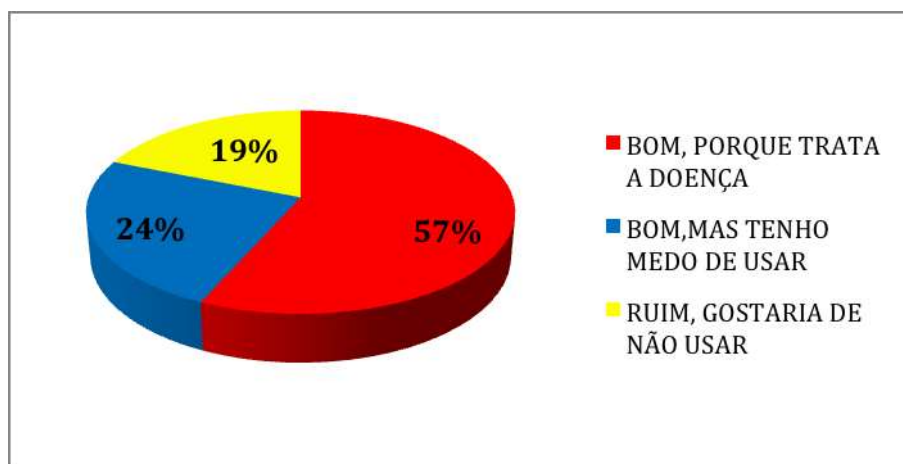
Os dados da frequência acumulada mostram que quase 70% dos pacientes estão sob tempo de exposição de risco, uso da medicação por um período maior igual a 05 anos.

Gráfico 9 – Resposta dos usuários de antimaláricos ao serem interrogados se o seu médico o orientou sobre a medicação



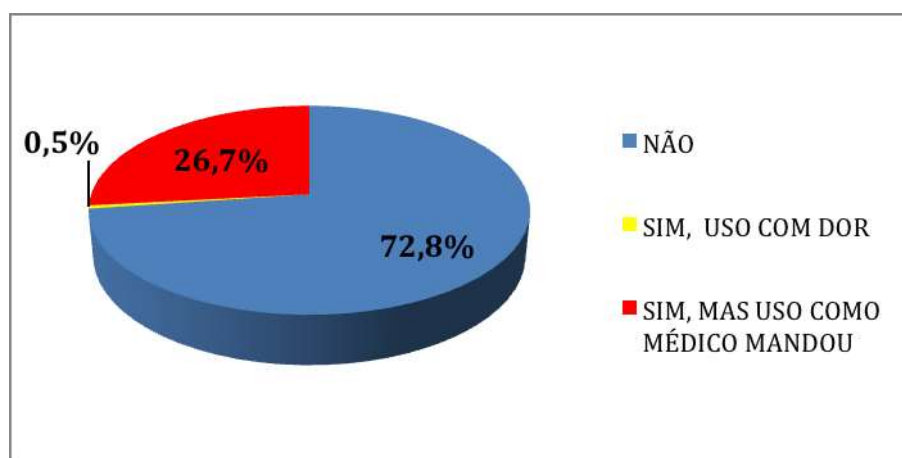
Os pacientes responderam "não" em 9,2% (20) dos casos; "sim, eu sei", em 71,4% (155) dos casos; e "sim, mas esqueci", em 19,4% (42) dos casos (Gráfico 9).

Gráfico 10 – Opinião dos usuários de antimaláricos sobre a medicação



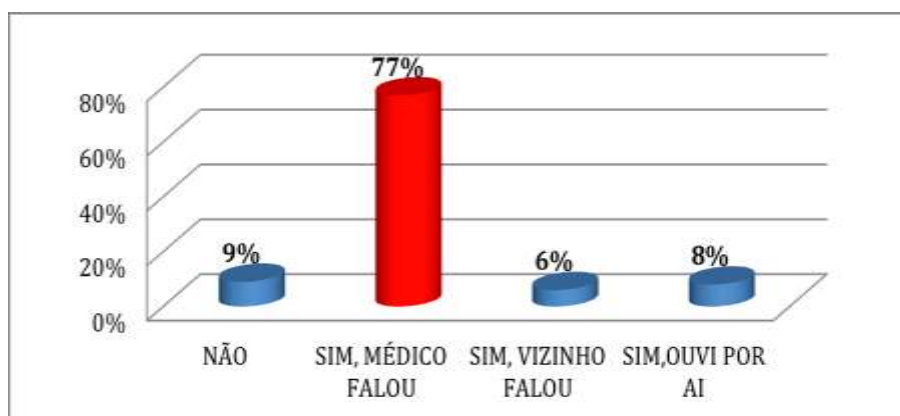
Os pacientes responderam "bom, porque trata a minha doença", em 57% (123) dos casos; "bom, mas tenho medo de usar", em 24% (53) dos casos, e "ruim, gostaria de não usar", em 19% (41) dos casos (Gráfico 10).

Gráfico 11 – Resposta dos usuário de antimalárico ao serem interrogados se eles tem medo de usar a medicação



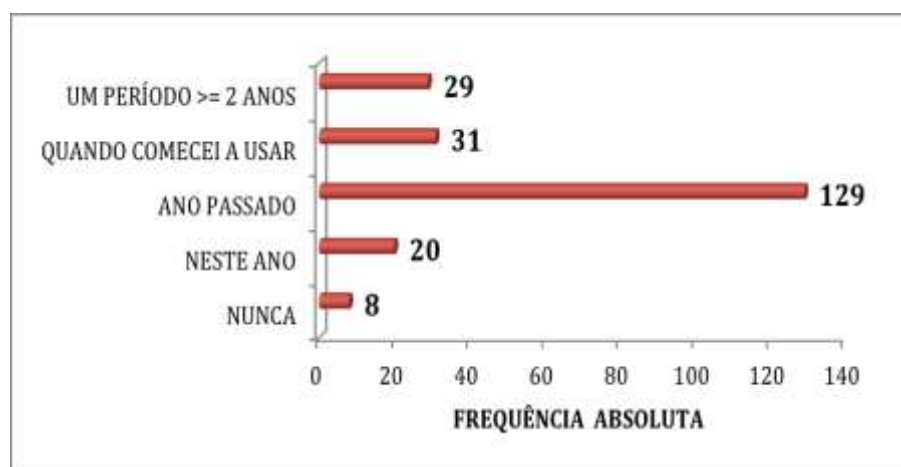
Dos pacientes, 72,8% (158) responderam “não”; apenas um respondeu “sim, só uso quando sinto dor”; e 26,7% (58), responderam “sim, mas uso como meu médico mandou” (Gráfico 11).

Gráfico 12 – Resposta dos usuários de antimaláricos sobre a necessidade de fazer acompanhamento oftalmológico



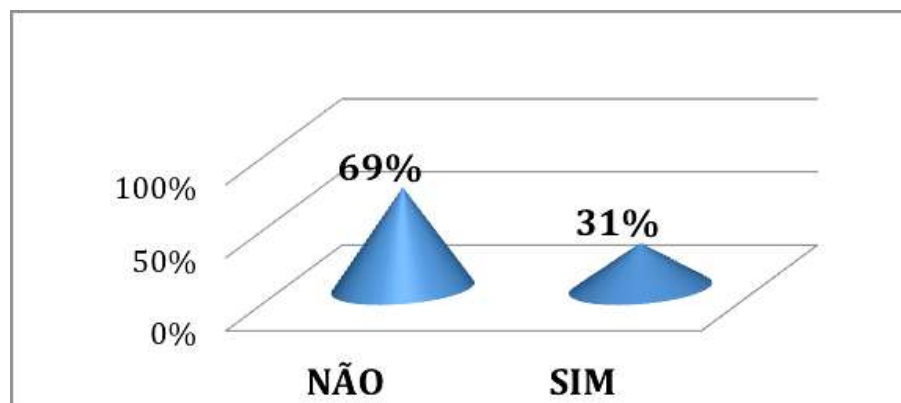
A resposta foi “não”, em 9% (19) dos casos; “sim, meu médico me falou”, em 77% (167); “sim, meu vizinho falou”, em 6% (13); e “sim, ouvir por ai”, em 8% (18) dos pacientes (Gráfico 12).

Gráfico 13 – Resposta dos usuários de antimaláricos ao serem interrogados quando foi a última consulta oftalmológica



Os pacientes responderam “nunca”, em 3,7%(8) dos casos; “neste ano”, em 9,2%(20); “ano passado”, em 59,4%(129); “quando comecei a usar a medicação” em 14,3%(31); “em um período maior ou igual a 02 anos” em 13,4%(29) dos casos (Gráfico 13).

Gráfico 14 - Sintomas relatados pelos usuários de antimaláricos durante o uso da medicação



Ao serem interrogados sobre o aparecimento de sintomas durante o uso da medicação antimalárica, 69% (149) dos pacientes responderam “não” e 31% (68), “sim” (Gráfico 14).

Tabela 6 - Diferentes sintomas referidos pelos pacientes ao usarem a medicação antimalárica

SINTOMA	Fi
CEFALÉIA	24
ZUMBIDO	22
TONTEIRAS	13
VISÃO TURVA	31
DOR OCULAR	8
OLHO VERMELHO	11
COR DA PELE ALTERADA	40
COR DO OLHO ALTERADO	7
OUTRO SINTOMA	10

Cerca de 70% dos pacientes referiram mais de que um sintoma durante o uso da medicação antimalárica. Os sintomas foram: cefaléia, relatado por 24 pacientes; zumbido, por 22; tonteiras, por 13; visão turva, por 31; dor ocular, por oito; olho vermelho, por 11; cor da pele alterada, por 40; cor do olho alterado, por sete; e outro sintoma, por 10 (Tabela 6).

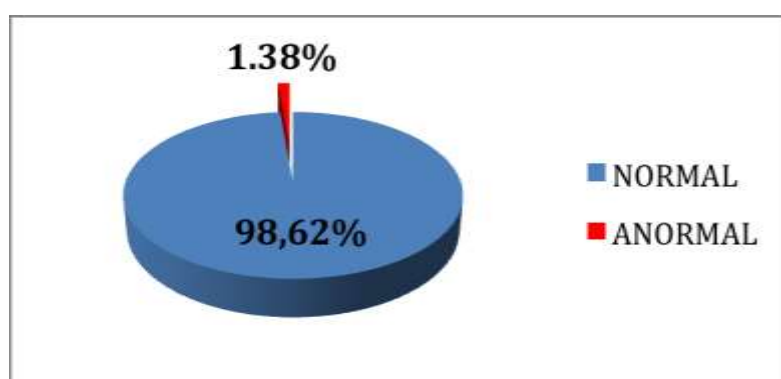
Tabela 7 - Outros sintomas referidos pelos pacientes ao usarem a medicação antimalárica

OUTROS SINTOMAS REFERIDOS	Fi	%
NÁUSEA	6	60%
OLHO SECO	1	10%
OLHO SECO E PELE SECA	2	20%
PRURIDO OCULAR	1	10%
TOTAL	10	100%

Os pacientes referiram como outros sintomas: náuseas, em seis (60%); olho seco, um (10%); olho seco e pele seca, dois (20%); prurido ocular, em um (10%) dos pacientes (Tabela 7).

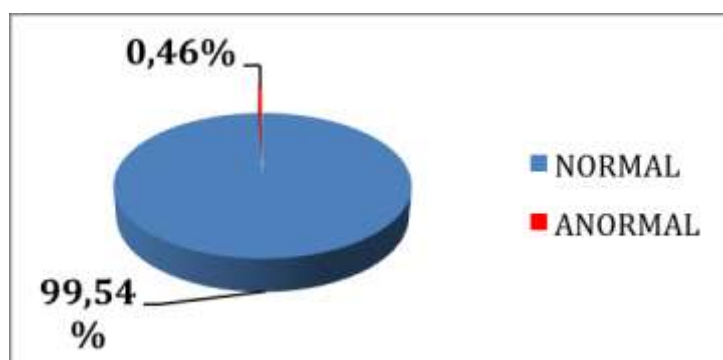
#### 4.3 Resultado dos exames oftalmológicos dos usuários de antimaláricos

Gráfico 15 - Avaliação da acuidade visual nos usuários da medicação antimalárica



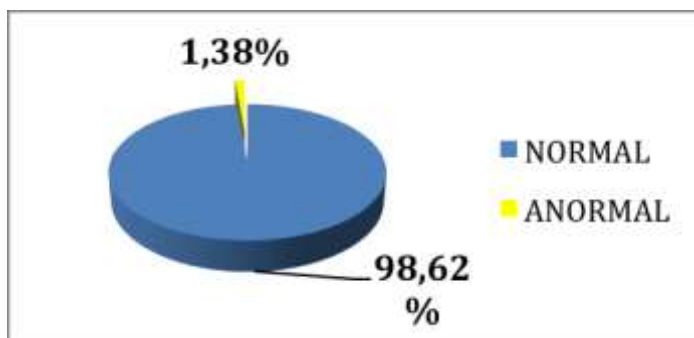
O exame de acuidade visual foi normal (20/20 na tabela de *Snellen*) em 98,62% (214) dos casos e foi alterado (pior que 20/20 na tabela de *Snellen*) em 1,38% (3) dos casos (Gráfico 15).

Gráfico 16 - Avaliação da visão de cores pela tabela de *Ishihara* nos usuários de antimaláricos



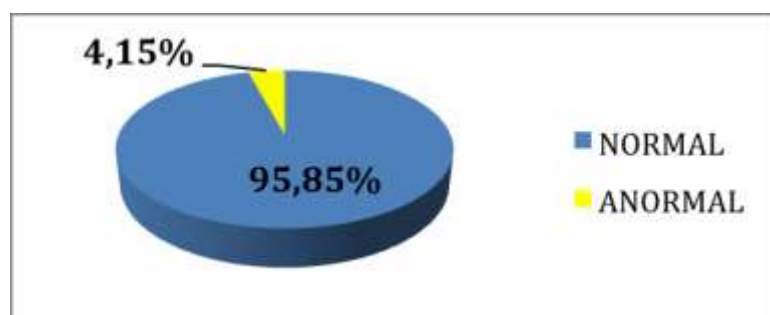
O teste de visão de cores foi normal em 99,54%(216) e alterado em 0,46%(1) dos casos (Gráfico 16).

Gráfico 17 - Avaliação do exame fundoscópico nos usuários de antimaláricos



O exame fundoscópico foi normal em 98,62% (214) e alterado em 1,38%(03) dos pacientes (Gráfico 17).

Gráfico 18 - Exame tomografia de coerência óptica de domínio spectral (SD-OCT) nos usuários de antimaláricos

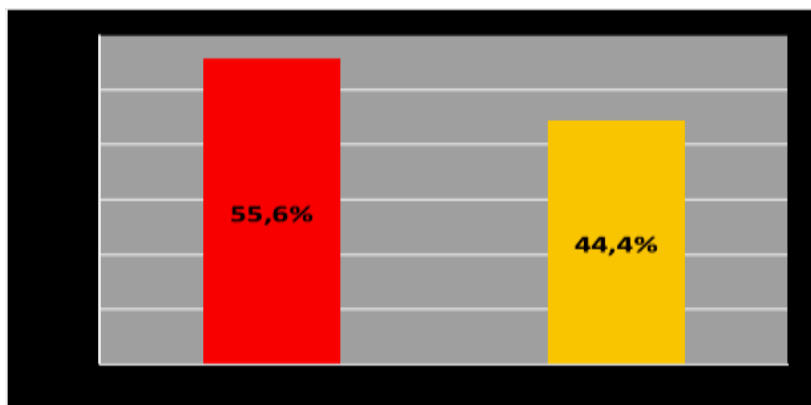


Dos 217 pacientes elegíveis, 208 (95,85%) apresentaram exame normal e nove (4,15%) apresentaram exame alterado (Gráfico 18).

#### 4.4 Resultado dos questionários dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos

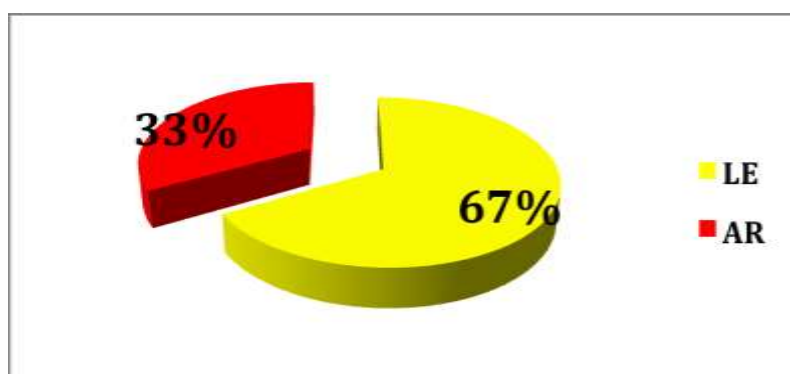
Foram diagnosticados nove pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos sendo 100% do sexo feminino. Todos tomavam regularmente um comprimido da medicação antimalárica por dia e ao serem interrogados sobre a frequência com que esquecem de tomar a medicação responderam que não esquecem de usá-la.

Gráfico 19 - Faixa etária dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos



A faixa etária de 41 a 50 anos teve 55,6% (5) dos pacientes e a de 51 à 60 anos teve 44,4%(4) dos pacientes (Gráfico 19).

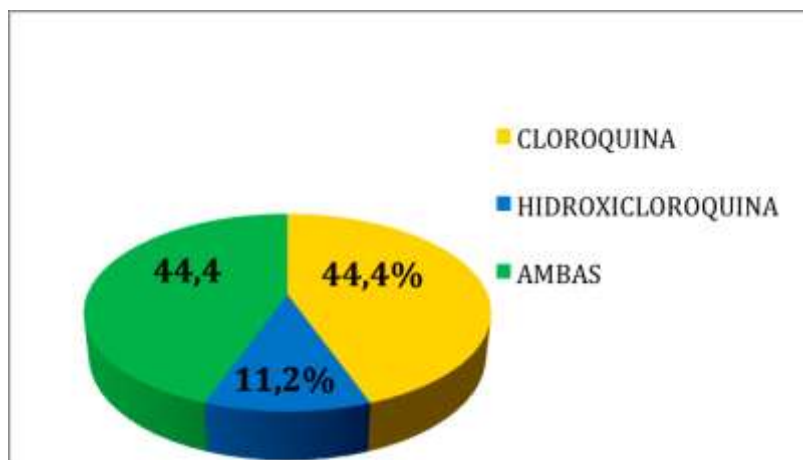
Gráfico 20 - Distribuição dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos em relação a patologia de base



Em um total de nove pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos, 66,7%(6 de 9) eram portadores de LE e 33,3% (3 de 9) de AR (Gráfico 20).

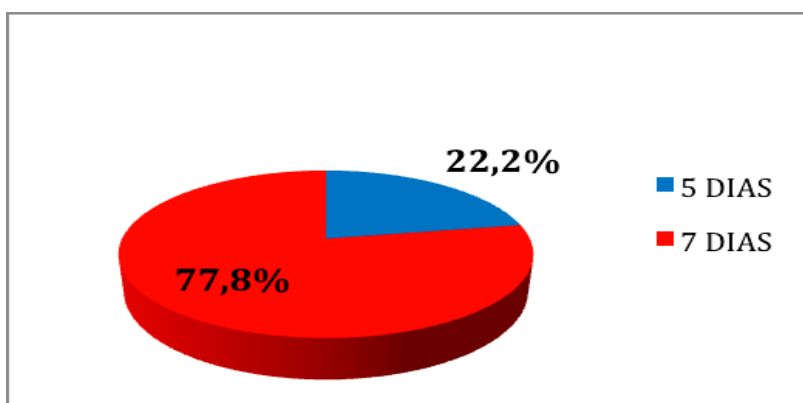


Gráfico 21 - Distribuição dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos de acordo com a medicação utilizada



A medicação HCQ estava sendo usada em 11,2%(1) dos pacientes avaliados, a CQ em 44,4%(4), e 44,4%( 4) mencionaram ter usado em algum momento a CQ que foi substituída posteriormente pela HCQ (Gráfico 21).

Gráfico 22 – Quantidade de dias da semana que os pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos tomam a medicação



Dois pacientes (22,2%) tomam a medicação cinco dias da semana e sete pacientes (77,8 %) tomam sete dias (Gráfico 22).

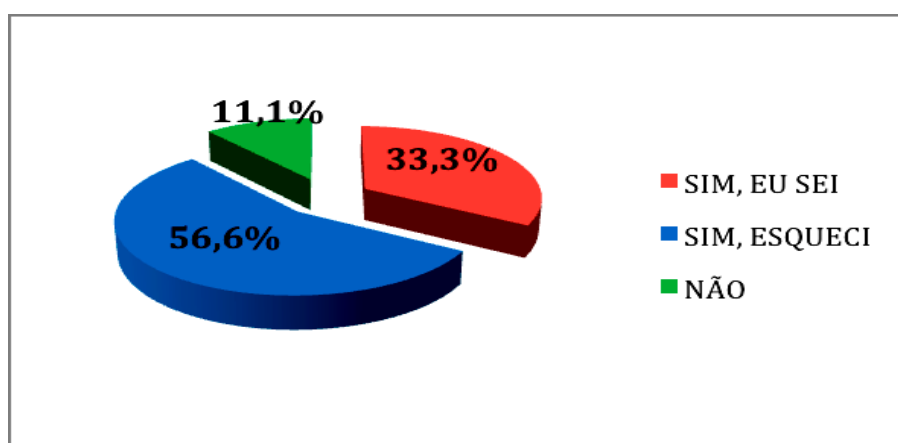
Tabela 8 - Tempo de uso da medicação antimalárica pelos pacientes com maculopatia tóxica

TEMPO DE USO (ANOS)	Fi	%	Fac	%ac
5	1	11,11	1	11,11
9	1	11,11	2	22,22
10	1	11,11	3	33,33
11	4	44,45	7	77,78
12	1	11,11	8	88,89
14	1	11,11	9	100,00%
TOTAL	9	100,00%	9	100,00%

Dos nove pacientes 11,1% (1) usaram a medicação por cinco anos; 11,11% (1), por nove anos; 11,11% (1), por dez anos; 44,45% (4), por 11 anos; 11,11%(1), por 12 anos; e 11,11%(1) usaram a medicação por 14 anos (Tabela 8).

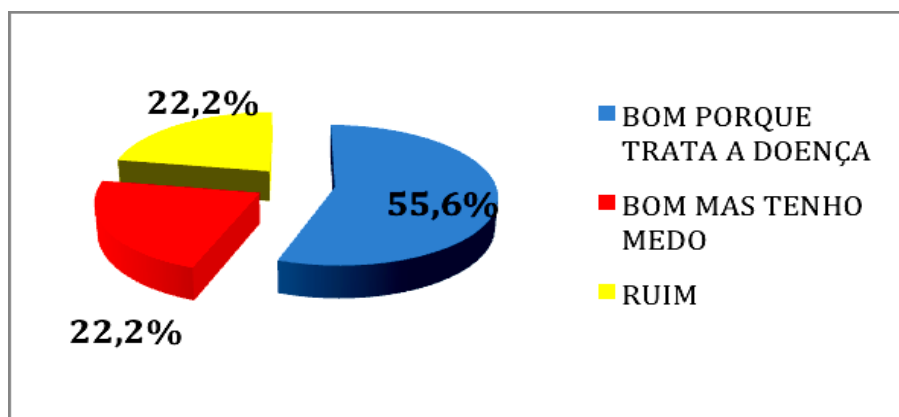
A média do tempo de uso da medicação antimalárica entre os pacientes com maculopatia tóxica foi 10,4 anos, a mediana foi 11 anos, a moda foi 11 anos, o desvio padrão foi 2,45, coeficiente de variação foi 23,5%, amplitude foi 9 e a variância foi 6,03.

Gráfico 23 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados se o seu médico o orientou sobre a medicação



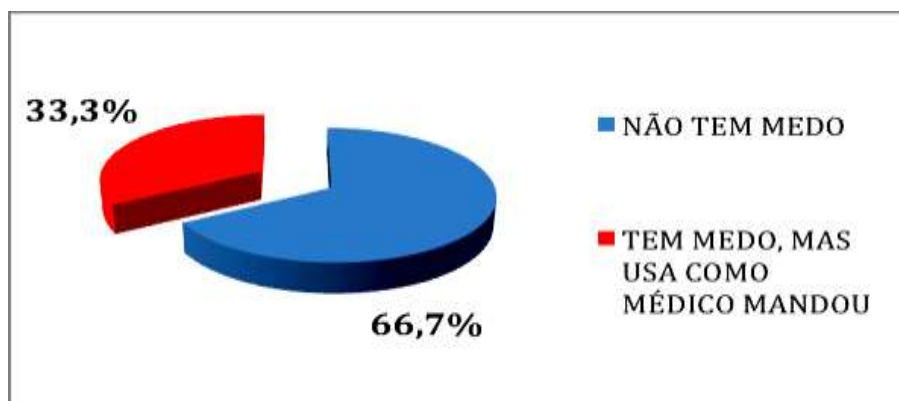
Os pacientes responderam “não”, em 11,1% (1) dos caso; “sim, eu sei”, em 33,3% (3); e responderam “sim, mas esqueci”, em 55,6%(5) dos casos (Gráfico 23).

Gráfico 24 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados sobre sua opinião em relação a medicação antimalárica



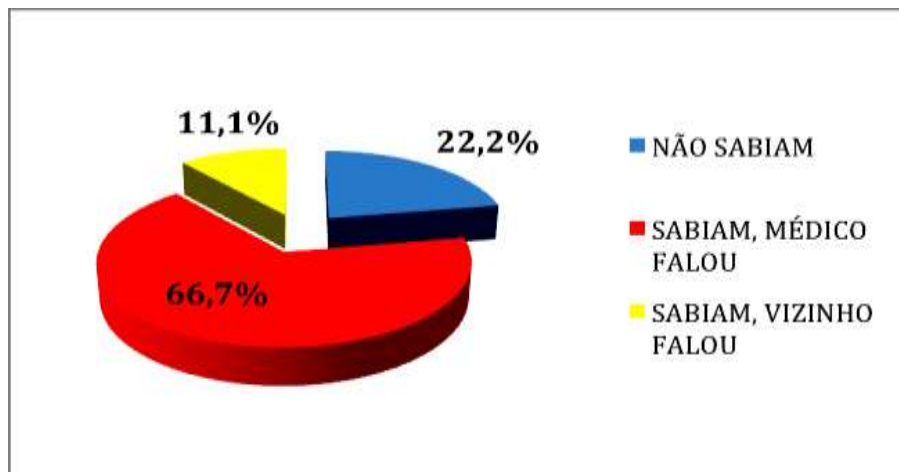
Os pacientes responderam “bom, porque trata a minha doença”, em 55,6% (5) dos casos; “bom, mas tenho medo de usar”, em 22,2% (2); e “ruim”, em 22,2% (2) dos casos (Gráfico 24).

Gráfico 25 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados se eles têm medo de usar a medicação antimalárica



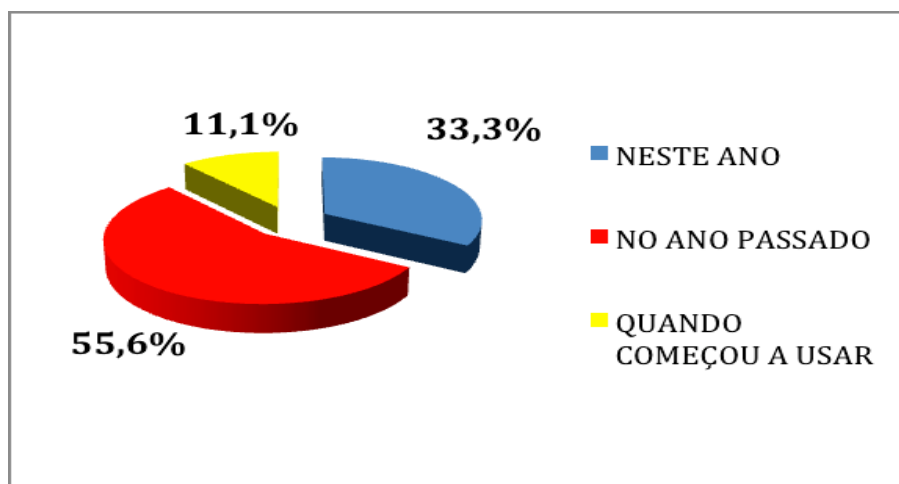
Os pacientes responderam “não”, em 66,7% (6) dos casos; e “sim, mas uso como meu médico mandou” em 33,3% (3) (Gráfico 25).

Gráfico 26 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados se eles sabem que é necessário fazer acompanhamento oftalmológico



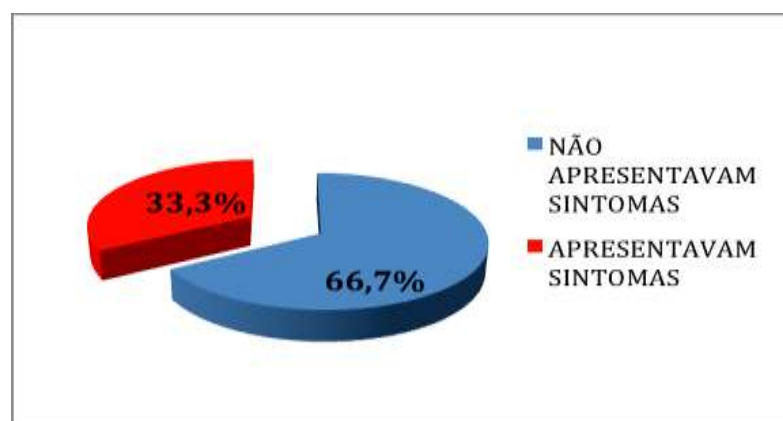
A resposta foi “não”, em 22,2% (2) dos casos; “sim,” meu médico me falou”, em 66,7% (6); e “sim, meu vizinho falou”, em 11,1% (1) (Gráfico 26).

Gráfico 27 - Respostas dos pacientes com maculopatia tóxica por antimalárico ao serem interrogados sobre quando foi a última consulta oftalmológica



Os pacientes responderam “neste ano”, em 33,3% (3) dos casos; “no ano passado”, em 55,6% (5); e “quando comecei a usar a medicação”, em 1% (1) dos casos (Gráfico 27).

Gráfico 28 - Sintomas relatados pelos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos durante o uso da medicação



Dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos três (33,3%) relataram sintomas durante o uso da medicação e seis (66,7%) não relataram sintomas. Os sintomas referidos foram distribuídos pelos pacientes: o primeiro relatou a cor da pele alterada; o segundo tonteira e olho vermelho; o terceiro cefaleia, zumbido, visão turva e cor da pele alterada (Gráfico 28).

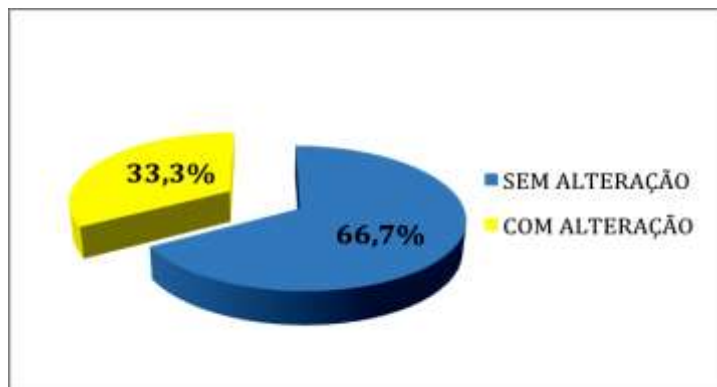
#### 4.5 Resultado do exame oftalmológico dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos

Tabela 9 - Resultado do exame tomografia de coerência óptica (SD-OCT)

EXAME COMPLETO	Fi	%
NORMAL	208	95,85%
ANORMAL	9	4,15%
TOTAL	217	100,00%

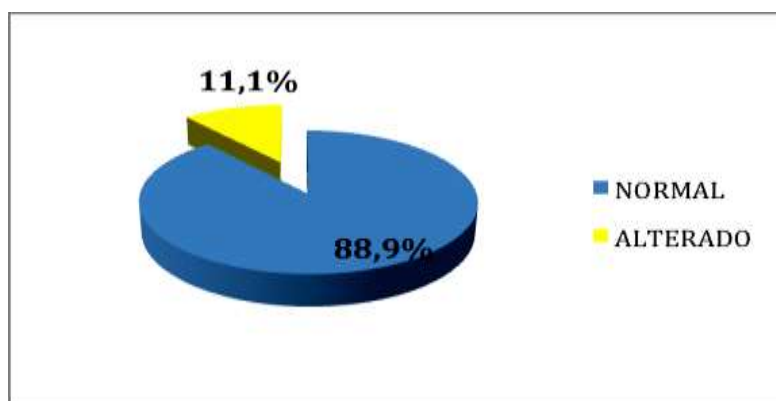
Dos 217 pacientes avaliados 09 (4,15%) apresentaram exame SD-OCT alterados com diagnóstico de maculopatia e 208 (95,85%), exame normal (Tabela 9).

Gráfico 29 - Avaliação da Acuidade visual nos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos



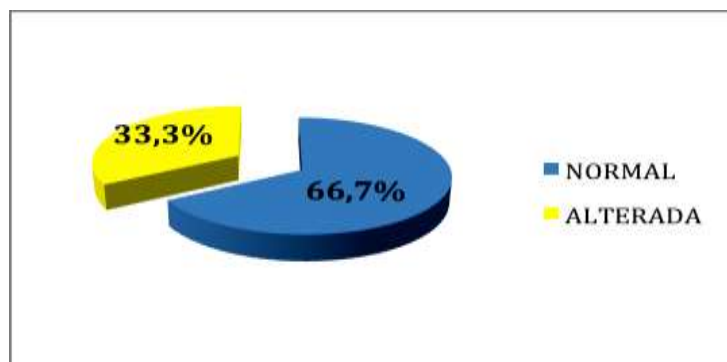
O exame de acuidade visual foi normal (20/20 na tabela de *Snellen*) em 66,7% (06) dos casos e alterada (pior que 20/20 na tabela de *Snellen*) em 33,3%(03) (Gráfico 29).

Gráfico 30 - Avaliação da visão de cores pela tabela de *Ishihara* nos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos



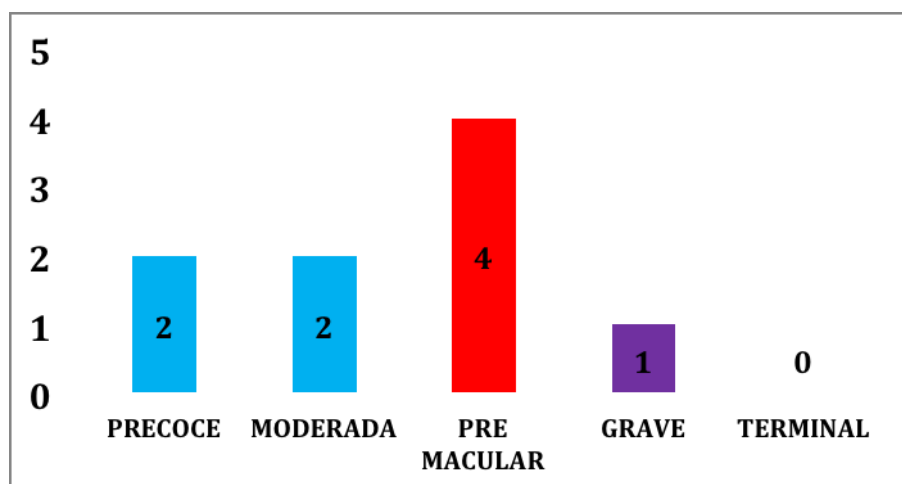
O teste de visão de cores foi normal em 88,9% (08) dos pacientes e alterado em 11,1% (1) (Gráfico 30).

Gráfico 31 - Avaliação do exame fundoscópico nos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos



O exame fundoscópico foi normal em 66,7% (6) dos pacientes e alterado em 33,3% (03) (Gráfico 31).

Gráfico 32 - Classificação da maculopatia tóxica por antimaláricos



Foram diagnosticados nove pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos, destes 44% (4) apresentam maculopatia em fase Pré-Macular, 22% (2) em fase Precoce, 22% (2) em fase Moderada, 11% (1) em fase Grave e nenhum foi diagnosticado em fase Terminal (Gráfico 32).

Tabela 10 - Tabela resumo com a classificação da maculopatia e exame oftalmológico completo dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos

Classificação da maculopatia	Acuidade visual (tabela Snellen)	Tabela de Visão de cores (Ishihara)	Fundoscopia	Tomografia de Coerência Óptica (SD-OCT)
Pré-Macular	20/20	Normal	Normal	Discretas irregularidades PR e SOS parafoveal
Pré-Macular	20/20	Normal	Normal	Discretas irregularidades PR e SOS parafoveal
Pré-Macular	20/20	Normal	Normal	Discretas irregularidades PR e SOS parafoveal
Pré-Macular	20/20	Normal	Normal	Discretas irregularidades PR e SOS parafoveal
Maculopatia Precoce	20/20	Normal	Normal	Discretas irregularidades e omfalhas PR e SOS parafoveal
Maculopatia Precoce	20/20	Normal	Normal	Discretas irregularidades e omfalhas PR e SOS parafoveal
Maculopatia Moderada	20/25	Normal	Atenuação do brilho macular	Atrofia parafoveal PR e configurando Maculopatia em Alvo
Maculopatia Moderada	20/30	Normal	Alterações típicas	Atrofia parafoveal PR e configurando Maculopatia em Alvo
Maculopatia Grave	20/50	Alterada	Alterações típicas	Atrofia perifoveal PR e configurando Maculopatia em Alvo
Maculopatia Terminal	0	0	0	0

Foram diagnosticados nove pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos, destes 44% (4) apresentam maculopatia em fase Pré-Macular, 22% (2) em fase Precoce, 22% (2) em fase Moderada, 11% (1) em fase Grave e nenhum foi diagnosticado em fase Terminal. Os exames de acuidade visual e fundoscópico foram alterados em 33,3% (3) dos pacientes, somente naqueles com maculopatia moderada e grave. Teste de visão de cores alterado em 11,1% (1), que apresentava maculopatia grave. Exame de tomografia de Coerência Óptica alterado em 100% (9) dos pacientes (tabela 10).



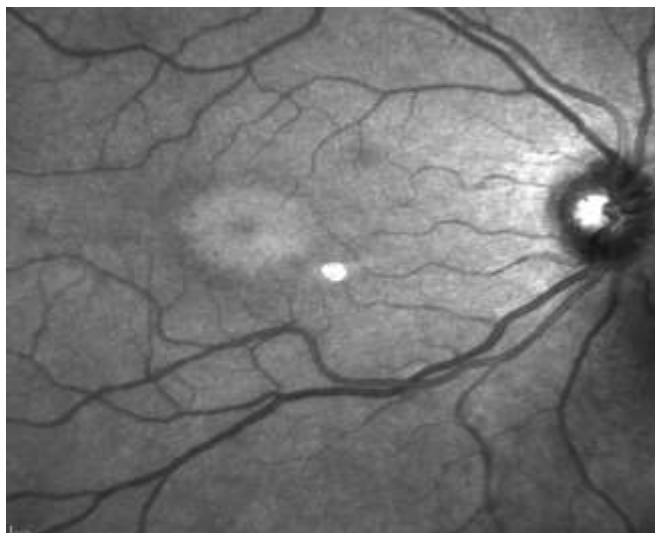
#### 4.6 Resultado do exame tomografia de coerência óptica (SD-OCT) nos pacientes avaliados

Figura 5 - Avaliação do polo posterior com a imagem *infra-red* obtida pelo exame de SD-OCT: Exame Normal



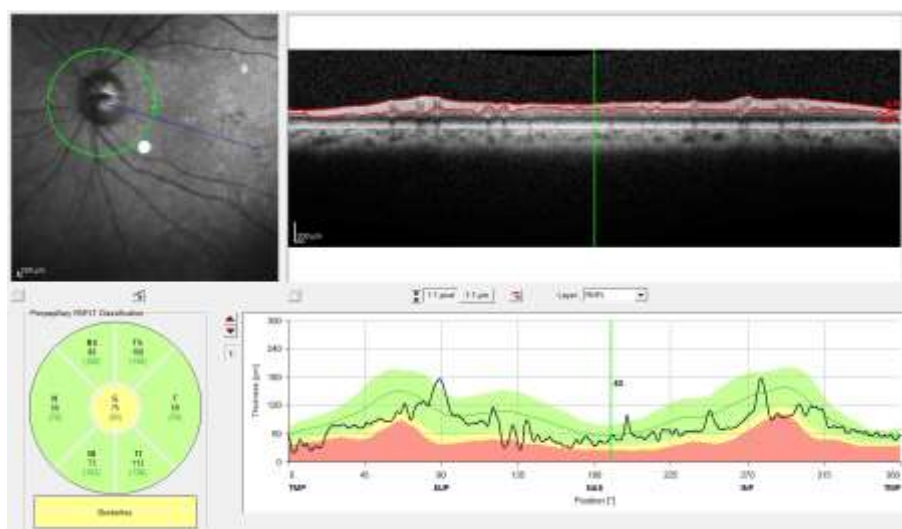
Observa-se mácula com brilho foveal preservado sem alterações estruturais. Imagem presente em 95,85% (208) dos pacientes (Figura 5).

Figura 6 - Imagem *infra-red* obtida pelo exame de SD-OCT: Maculopatia em Alvo



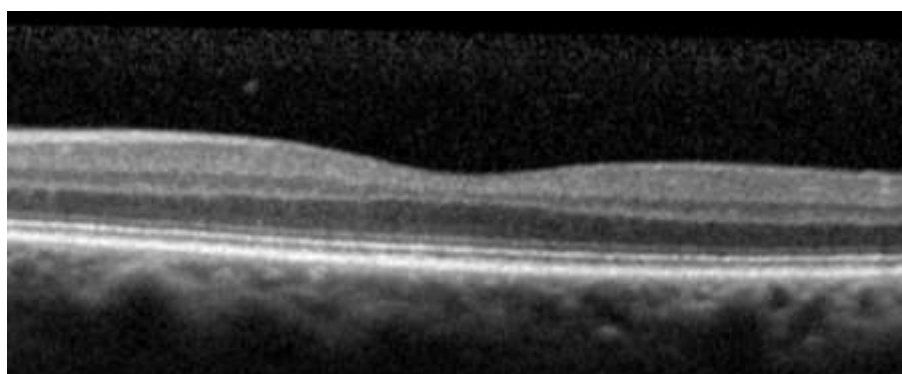
Presença de hiporreflectividade foveal com atenuação do brilho foveal, cercada por dois halos, um halo interno hiperreflectivo e outro externo hiporreflectivo, configurando lesão em alvo. Esta lesão é típica de maculopatia tóxica por antimaláricos e surge na fase moderada da maculopatia. Foi observada em 22% dos pacientes com maculopatia tóxica (Figura 6).

Figura 7- Avaliação da camada de fibras nervosas (CFN) pelo exame SD-OCT



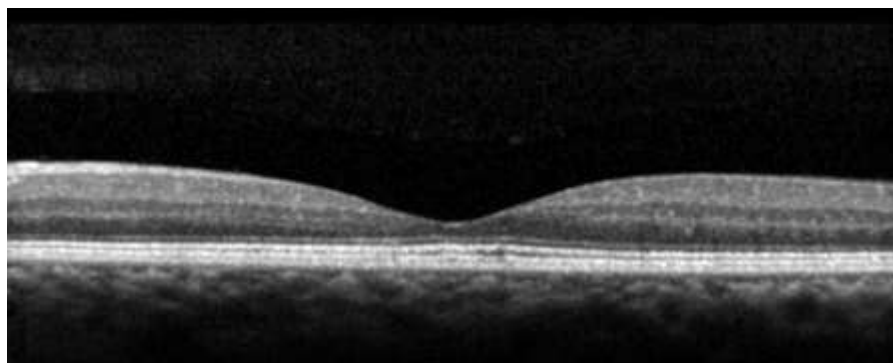
Apresenta diminuição da espessura central da CFN em pacientes com redução da acuidade visual. A redução da CFN foi encontrada nas regiões temporais e centrais. Imagem observada em 33,3% dos pacientes (Figura 7).

Figura 8- Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Mácula Normal



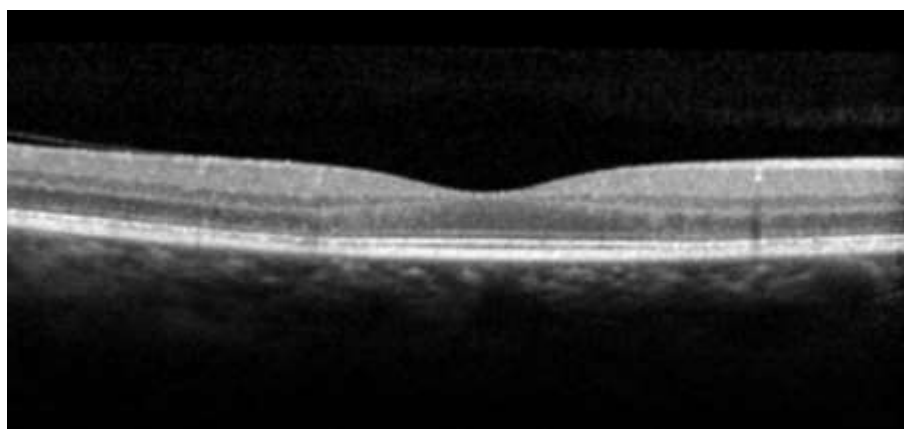
Exame normal: observa-se anatomia macular preservada com depressão foveal fisiológica, reflectividade normal em todas as camadas retinianas, visualização em linha íntegra e regular de todas as camadas da retinianas, ausência de irregularidade ou falhas nas linhas junção ISOS e EPR (Figura 8).

Figura 9 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia pré-macular



Presença de alteração no nível da camada dos fotorreceptores, linha de junção do segmento interno e externo da retina (ISOS), e epitélio pigmentado da retina (EPR), representado irregularidades das linhas representativas. Estas alterações estão presentes em Maculopatia pré-macular e apareceu em 44% dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos (Figura 9).

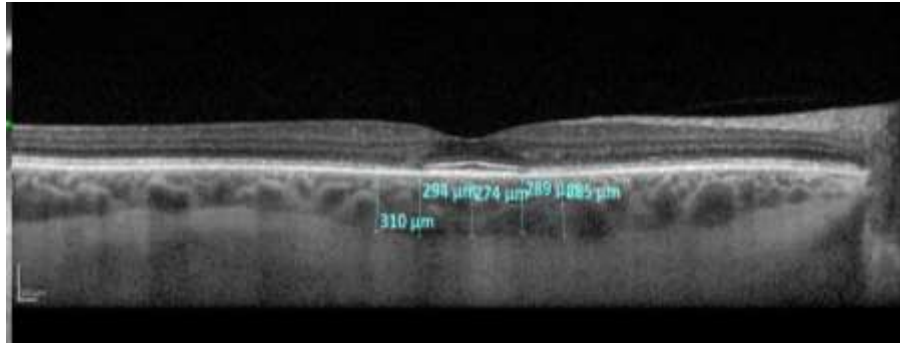
Figura 10- Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia precoce



Presença de alteração a nível da camada dos fotorreceptores, linha de junção do segmento interno e externo da retina (ISOS), e epitélio pigmentado da retina

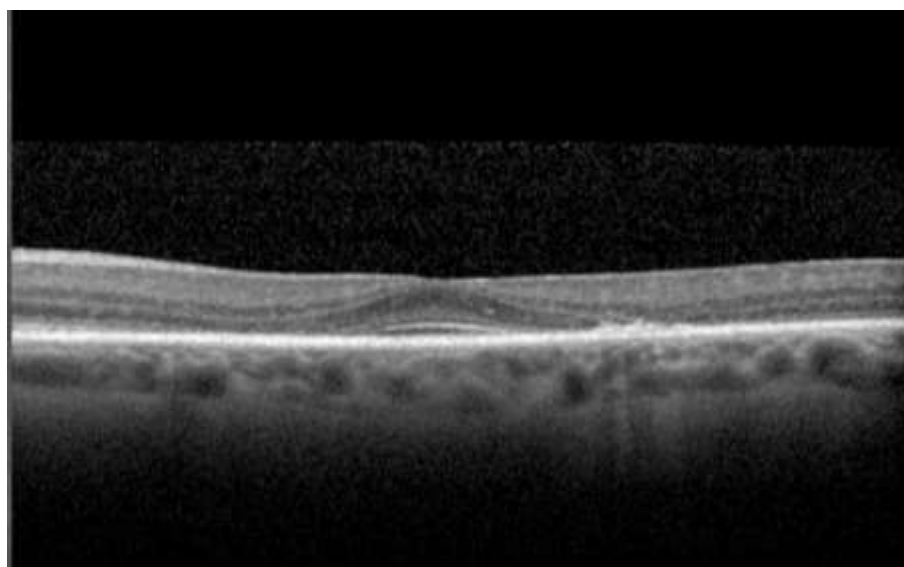
(EPR), representado por falha e irregularidades das linhas representativas. Estas alterações estão presentes em Maculopatia precoce e apareceu em 22% dos pacientes (Figura 10).

Figura 11 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia Moderada



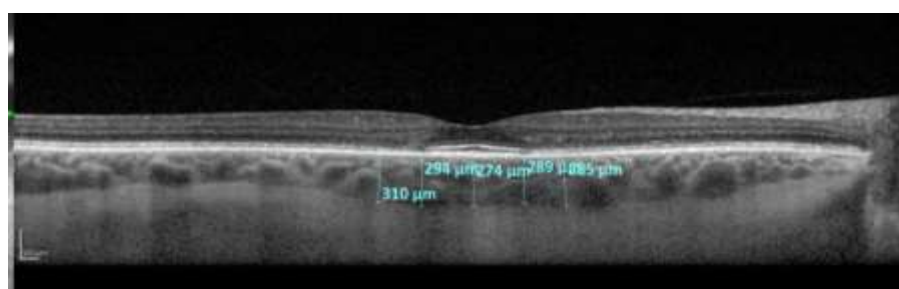
Observa-se alterações grosseiras a nível da camada dos fotorreceptores, linha de junção do segmento interno e externo da retina (ISOS), e epitélio pigmentado da retina (EPR), representado por interrupção das linhas representativas em região macular parafoveal. Este é o aspecto típico da maculopatia tóxica por antimaláricos e corresponde a imagem fundoscópica em *Bull's eye*, está presente na fase Moderada da maculopatia tóxica por antimaláricos. Observa-se a alteração da depressão foveal e a região macular adquire aspecto de disco voador<sup>9</sup>. Esta imagem foi observada em 22% dos pacientes (Figura 11).

Figura 12 - Exame SD-OCT com avaliação macular pelo corte óptico: Maculopatia grave



Observa-se desestruturação da anatomia macular alterações atróficas a nível da camada dos fotorreceptores, linha de junção do segmento interno e externo da retina (ISOS), e epitélio pigmentado da retina (EPR), com interrupção das linhas representativas. Neste caso o acometimento abrange as regiões parafoveal e perifoveal, seria uma ampliação da lesão inicialmente parafoveal. A mácula perde a depressão fisiológica e o formato em disco voador<sup>9</sup> se torna mais visível. Essa é a descrição da maculopatia grave que foi observada em 11% dos pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos (Figura 12).

Figura 13 - Exame SD-OCT no modo EDI para avaliação da coróide



Observa-se avaliação da espessura da coróide diminuída em pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos em fase mais avançada (Figura 13).

## 5 DISCUSSÃO

A maculopatia tóxica por antimaláricos foi detectada pelo exame de SD-OCT em nove pacientes dos 217 pacientes incluídos.

Todos os pacientes com maculopatia tóxica foram do sexo feminino, entre 41 a 60 anos, portadores de LE (66,7%; 6 de 153) e AR (33,3%; 3 de 54). A maior parte (88,8%) utilizara cloroquina em algum momento. Tomavam regularmente a medicação antimalárica, na dose de um comprimido por dia, afirmaram que não esqueciam de tomar a medicação em nenhum dia da semana.

A prevalência de maculopatia foi semelhante entre portadores de LE e AR, ao considerar o número de pacientes avaliados e os diagnosticados com maculopatia.

Estes dados correspondem aos dados da literatura, uma vez que as doenças do tecido conjuntivo são mais frequentes em mulheres após a quarta década de vida<sup>52-54</sup>. De fato, de modo geral, a população feminina é mais vulnerável a sofrer debilidade visual e perda da visão, já que das 45 milhões de pessoas cegas no mundo, mais de 60% são do sexo feminino<sup>69</sup>.

As principais causas que influem em que o número de mulheres que têm debilidade visual e perda da visão seja maior que os homens, implicam fatores intrínsecos ao gênero, ambientais e sociais, tais como maior longevidade, predisposição a doenças visuais e menos acesso a serviços de saúde<sup>55</sup>.

A tendência a que as mulheres vivam mais promove o desenvolvimento de doenças visuais crônicas, como olho seco, glaucoma, degeneração macular relacionado com a idade, retinopatia diabética e catarata<sup>70</sup>.

Existem ainda as condições médicas prevalentes na população feminina, como as doenças autoimunes (lúpus, artrite reumatoide e esclerose múltipla) que podem causar inflamação no nervo óptico ou olho seco<sup>72</sup>. As alterações hormonais na mulher também podem provocar alterações fisiológicas e visuais, bem como as exigências do mundo moderno e o ritmo de vida da mulher contemporânea<sup>72</sup>.

Oitenta e oito vírgula nove por cento (88,9%) dos pacientes com maculopatia estavam usando a medicação antimalárica no momento da pesquisa e somente uma paciente (11,1%) não, mas já o havia feito por um período igual ou maior a dois anos e alegou tê-la suspenso devido a complicação ocular.

De modo geral, 4,4% das reações adversas a medicamentos de uso sistêmico se apresentam como transtornos oculares. Além da síndrome do olho seco, que é o efeito adverso mais comum e provavelmente o mais benigno, os fármacos de uso sistêmico podem provocar transtornos oculares graves e irreversíveis<sup>72,73</sup>.

Existem fatores que aumentam a probabilidade de que surjam efeitos adversos secundários ao uso de fármacos sistêmicos, como o uso de um fármaco por períodos de tempo prolongados, a natureza química do fármaco, a polifarmácia, a idade do paciente e a dose utilizada<sup>74</sup>. Não obstante, muitas dessas reações adversas podem associar um componente genético de fundo e não responder ao anterior, como é o caso de pacientes com predisposição a elevação súbita da pressão intraocular secundária ao uso de esteróides tópicos, o qual trás um risco aumentado de glaucoma de ângulo aberto<sup>75</sup>.

A determinação clara de causalidade de um processo patológico à nível ocular não é simples, já que os processos de envelhecimento normal, assim como as doenças subjacentes que os pacientes possuem podem confundir o clínico quando verdadeiramente se encontre diante da presença de um efeito adverso a um fármaco<sup>76</sup>.

Os fatores de risco para toxicidade são: dose da medicação, tempo de uso, idade (idade maior que 60 anos), presença de nefropatia ou hepatopatia. É considerado dose de risco: dose máxima diária de CQ maior que 250 mg/dia ou maior que 4 mg/kg/dia, ou de HCQ maior que 400 mg/dia ou maior que 6,5 mg/kg/dia; tempo de uso maior que cinco anos; dose cumulativa destas medicações: dose total de risco para CQ maior que 460 g e para HCQ maior que 1000 g<sup>2,3,5,9,25,28,29,74,77-83</sup>.

Alguns artigos citam a dose cumulativa como fator de risco mais importante<sup>2,81-83</sup>. Recentemente a AAO publicou novos fatores de risco e descreveu como principal fator de risco para maculopatia a dose por peso em Kg<sup>4</sup>. O cálculo do peso real do paciente foi melhor do que o peso ideal para calcular a dose. Dose acima de 5,0 mg/kg de peso real está relacionado a um aumento significativo de toxicidade. Esta dose tem demonstrado ser eficaz para o controle da doença de base na maior parte dos pacientes<sup>4</sup>.

Dado que a hidroxicloroquina não se deposita no tecido adiposo, cérebro e ossos<sup>79</sup>, se recomenda que a dose diária do fármaco se expresse em mm/kg de peso ideal. O peso ideal é uma estimativa do peso da massa magra, livre de gordura

e que se obtém a partir da altura do indivíduo. Para seu cálculo, o recomendado a adoção de uma fórmula, adaptada do sistema métrico internacional, das utilizadas por diversos estudos sobre pacientes tratados com hidroxicloroquina<sup>79</sup>. Esta fórmula seria: 50 kg mais 2 kg por cada 2,5 cm acima de 150 cm de altura, para homens, e 45 kg mais 2 kg por cada 2,5 cm acima de 150 cm, para mulheres<sup>80</sup>. A utilização do peso ideal para o cálculo da dose diária de hidroxicloroquina é especialmente importante em pessoas de baixa estatura e sobrepeso<sup>2,4,80</sup>.

Os fatores de risco pela AAO em 2016 foram divididos em menores e maiores<sup>4</sup>:

- Fatores de risco menores: idade maior que 60 anos, presença de hepatopatia e fatores genéticos.
- Fatores de risco maiores: período de exposição maior que 05 anos, nefropatia, uso concomitante de tamoxifeno, a presença de maculopatia prévia e a dose/Kg de antimalárico (para HCQ maior que 05 mg/kg de peso real e CQ maior que 2,3 mg/kg de peso real)

Para os usuários de CQ 07 dias na semana, com 05 anos já atingem dois fatores de risco: dose cumulativa e tempo de uso de risco; os que usam por 5 dias precisam de 8 anos para alcançar a dose tóxica. Para os usuários de HCQ 07 dias na semana precisam de 7 anos para chegar a dose cumulativa de risco e os que a usam 5 dias na semana, precisam de 9 anos<sup>2,4,81-83</sup>.

A maior parte dos pacientes avaliados, 63,15%, estavam usando a medicação por um período maior ou igual a 5 anos e 27,65 % por um período maior ou igual a 10 anos.

Tempo de uso considerado de risco é de 5 anos, por isso a recomendação da avaliação oftalmológica após 05 anos do início do tratamento com antimaláricos, quando o risco de toxidade macular aumenta para 1%<sup>2</sup>.

Inevitavelmente o risco de toxicidade aumento com o tempo de uso. Recentemente foi publicado que pacientes em uso de HCQ na dose 5,0 mg / kg têm um risco inferior a 1% nos primeiros 5 anos de tratamento, e menos de 2% até 10 anos. Acima de 20 anos de uso o risco aumenta para 20%. Então, mesmo com a dose dentro do valor recomendado, não é possível chegar a um valor seguro a ponto de não provocar efeito tóxico macular<sup>4,34,36</sup>.

Quase 80% pacientes com maculopatia (77,78%) usavam a medicação por um período maior ou igual a dez anos, 44,45% delas por 11 anos. De acordo com os



fatores de risco para retinopatia tóxica estas pacientes estavam sobre dose cumulativa e tempo de exposição de risco.

Mesmo considerando estes fatores de risco, casos isolados de maculopatia por antimaláricos são relatados com dose cumulativa baixa ou nos primeiros anos de uso<sup>2,4</sup>. Os médicos assistentes precisam estar cientes que casos raros de toxicidade podem ocorrer antes do tempo previsto. A recomendação é valorizar qualquer queixa do paciente até descartar o diagnóstico<sup>44</sup>.

A idade maior que 60 anos é outro fator de risco, pois há maior suscetibilidade de maculopatia com o passar dos anos<sup>2,4,5,9,28,29,34,36</sup>. Além disso estão mais vulneráveis aos danos tóxicos nas células retinianas que sofrem modificações e diminuem a função com a idade<sup>2,4,34,36</sup>.

Nenhuma das pacientes com sinais de maculopatia por antimaláricos relatou nefropatia ou hepatopatia no momento da pesquisa. Sabe-se que as doenças dos rins e fígado podem diminuir a taxa efetiva de eliminação dos antimaláricos, aumentando sua concentração sanguínea<sup>2,4</sup>. A principal via de excreção dos antimaláricos é por via renal, uma redução de 50% da taxa de filtração glomerular, aumenta a concentração sanguínea da medicação e pode duplicar o risco de maculopatia por HCQ<sup>34</sup>.

A medicação tamoxifeno, indicado para o tratamento de câncer de mama, provoca toxicidade retiniana com o depósito macular. O uso concomitante desta medicação com o antimalárico aumenta o risco de maculopatia tóxica. O mecanismo envolvido e esta associação ainda estão em estudo, mas não é recomendado o uso conjunto das drogas<sup>4,34</sup>.

Outro fator de risco recentemente mencionado é a presença prévia de maculopatia. O paciente com diagnóstico de maculopatia em uso de antimalárico deve ser rigorosamente monitorado<sup>4,34</sup>.

A degeneração macular relacionada a idade é a maculopatia, na atualidade, que mais frequentemente causa cegueira em países desenvolvidos<sup>36</sup>, sendo a primeira causa de perda da visão em pessoas maiores de 65 anos<sup>69</sup>. É classificada em forma seca e exsudativa<sup>4</sup>. A primeira é caracterizada pela presença de drusas secas e ou moles. A segunda consiste na evolução para neovascularização sub-retiniana. A presença de drusas maculares isoladas não é contra- indicação para o uso de antimaláricos. Nas maculopatias com perda de fotoreceptores, como as distrofias e neovascularização é recomendado outra opção terapêutica, já que estas

oferecem um risco adicional á mácula<sup>4</sup>. A presença de retinopatia diabética também não contra- indica o tratamento com CQ ou HCQ desde que esteja sob controle<sup>34,36</sup>. A contra indicação formal para o uso de antimalárico é a evidencia de toxicidade macular do mesmo<sup>84</sup>.

Outro fator de risco descrito é fator genético. Artigos sugerem que pacientes com anomalias no gene ABCA4<sup>23-2016</sup> ou polimorfismos no gene do citocromo P450<sup>24-2016</sup> podem ter maior predisposição genérica para toxicidade por HCQ<sup>4,34,36,85</sup>.

A prevalência de maculopatia tóxica por antimaláricos (fosfato de cloroquina e hidroxicloroquina) detectada pelo exame de SD-OCT na população em estudo foi de 4,15% (95% IC: 0,015 A 0,068). Neste caso, a maculopatia tóxica por difosfato de cloroquina teve uma prevalência de 7,4% (95% IC: 0,0042 A 0,143), valor menor do que o relatado por Bernstein<sup>35</sup>, usando exames clássicos; maior que o mostrado pela metanálise de Ruiz Irastorza<sup>37</sup> de 4 trabalhos usando exames diferentes (clássicos e OCT). Bicas Neto & Mesquita<sup>33</sup>, 2009 em duas pacientes usando CQ por aproximadamente 5 anos observaram maculopatia tóxica, por OCT. A prevalência de maculopatia por HCQ foi de 0,82% (95% IC: 0,00786 A 0,02438), valor menor que o descrito por Bernstein<sup>35</sup> (3-4%); infinitamente menor que o encontrado por Merlles & Marmor<sup>36</sup> (7,5%) e maior que o encontrado na metanálise de Ruiz-Irastorza et al<sup>37</sup> (0,1%). A maior parte dos pacientes avaliados era do sexo feminino (208) e possuíam entre 41 a 50 anos (101).

A maioria usava HCQ (56%) e 25% relataram uso inicial de CQ e depois de HCQ. As duas medicações antimaláricas são indicadas no tratamento da AR e LE, porém a HCQ é descrita como tendo menor toxicidade<sup>54,73-78</sup>, e portanto, mais prescrita. Das pacientes com maculopatia, uma desenvolveu maculopatia específica por HCQ, diagnosticada na fase moderada e tempo de uso maior que 10 anos.

O principal motivo da interrupção das substâncias, relatado por 36,8% dos pacientes, foi complicação oftalmológica. No entanto no exame oftalmológico atual e no de SD-OCT, somente em um paciente se confirmou sinais de maculopatia por antimaláricos.

Tanto os pacientes que suspenderam a medicação, quanto aqueles pacientes que alegaram troca da medicação antimalárica por outra modalidade terapêutica foram beneficiados com o exame e puderam retornar ao tratamento. A literatura não contém dados sobre contra- indicação falsa. Com o avanço tecnológico e a evolução

dos aparelhos oftalmológicos, principalmente para avaliar a mácula, estes erros serão cada vez menos frequentes e o exame SD-OCT é capaz de identificar com precisão alterações na estrutura macular<sup>8,23,32-34,39-41,47,48,86-88</sup>.

Alguns pacientes (31,6%) relataram terem suspenso a medicação por medo de usá-la, e todos tiveram exame oftalmológico e exame SD-OCT normais. O medo de usar a medicação ainda é um fator que dificulta o tratamento. A conscientização dos pacientes sobre o tratamento é importante e foi explicado para todos que a maculopatia tóxica por antimaláricos é uma doença rara e que se diagnosticada no início não traz dano visual<sup>20,48-52,89,90</sup>. Os antimaláricos são medicamentos capazes de manter as doenças para os quais tem indicação precisa, sob controle e é mandatório fazer acompanhamento oftalmológico regular.

A maior parte dos pacientes usuários de antimaláricos (99,5%) tomava a dose certa da medicação: um comprimido por dia, por sete dias da semana (74,1%) ou cinco dias da semana (13,4%). A maioria usava a medicação por um período maior que cinco anos. A média do tempo de uso da medicação foi de 7,14 anos, com mediana de sete anos, moda de 11 anos e desvio padrão de 3,82, CV (coeficiente de variação) de 53,5%, amplitude de 13 e variância de 14,57. Os antimaláricos são medicações que tem boa tolerância, e, portanto podem ser usadas por longo tempo se acompanhados adequadamente<sup>4,34,54,86</sup>.

Mais da metade das pacientes com maculopatia (77,8%) tomavam a medicação sete dias da semana, um comprimido por dia. Dose prescrita de acordo com o tratamento sem atingir a dose máxima diária<sup>6,9,23,30,31</sup>.

Foi considerado como uso regular da medicação os pacientes que afirmaram usar rigorosamente o antimalárico como prescrito pelo médico assistente. Durcan et al, 2015, comprovou que a dosagem sanguínea da medicação prescrita pode não corresponder a administrada pelo paciente por não aderência ao tratamento<sup>10</sup>. O que irá influenciar no aparecimento de complicações como a maculopatia por exposição ao antimalárico, diretamente relacionada com tempo e dose de uso.

A prevalência de adesão ao tratamento para LE e AR varia de 31,7%<sup>56</sup> a 45,9%<sup>11</sup>. Prudente et al em 2016, utilizando o questionário de Morisky, descreve a prevalência de adesão ao tratamento de 16,4% em pacientes com AR e 45,9% nos com LES<sup>11</sup>. De acordo com Oliveira-Santos et al, a taxa de adesão ao tratamento seria estimada em 31,7% para AR e L<sup>56</sup>. O cálculo da prevalência pode variar com o método empregado para análise da aderência. Entretanto, no artigo publicado por

Ting et al, em 2012, mostrou que a adesão avaliada por questionário se correlaciona com a baseada na dosagem sanguínea de HCQ e pelo método MEMS<sup>59</sup>.

A relação médico-paciente desempenha um papel fundamental na adesão ao tratamento e é descrita como a principal medida para estimular o uso correto da medicação<sup>13,59,66,67</sup>. Pacientes que frequentam regularmente as consultas e têm uma boa comunicação com o seu médico, aderem mais ao tratamento<sup>11,13</sup>.

Ao prescrever o antimalárico é importante que o médico assistente informe sobre a medicação, efeitos colaterais e a importância de fazer exame oftalmológico periódico<sup>84</sup>. A maior parte dos usuários desta medicação foi orientada no momento da consulta por seus médicos e 71,4% lembravam dos efeitos colaterais. As pacientes com maculopatia, em 89,9% relataram que foram orientadas sobre a medicação, mas 56,6% delas não lembravam das orientações. Isso ressalta a importância de sempre alertar o pacientes sobre a medicação mesmo que ele já a use por algum tempo<sup>77,78</sup>.

O paciente sempre deve estar bem esclarecido sobre os possíveis efeitos da medicação, desde os mais comuns ao mais temidos, mesmo que raros. A orientação fornecida pelo médico assistente, garante ao paciente qualidade e veracidade da informação, além de permitir o dialogo para uma melhor relação médico paciente.

Os usuários informaram sua opinião sobre o uso da medicação antimalárica e mais de 80% tiveram opiniões positivas. Mais da metade (57%) acharam-na boa porque manteve a doença controlada e 24% relataram medo de usá-la, mas usaram-na conforme prescrito.

A minoria dos pacientes com maculopatia tóxica relatou medo de usar a medicação (33,3%), e mesmo assim usavam-na conforme prescrição médica. Informar o paciente sobre a medicação antimalárica (riscos, benefícios, diagnóstico precoce), principalmente para os pacientes sob maior risco para maculopatia tóxica, diminui a ansiedade dos mesmos e favorecendo o uso correto sem medo<sup>31</sup>. Já que a medicação antimalárica é um ótimo tratamento para doença do tecido conjuntivo, suas complicações são raras e podem ser diagnosticadas em exames periódicos oftalmológicos<sup>23, 31,77,76</sup>.

O protocolo de triagem de maculopatia tóxica<sup>4</sup> recomenda o primeiro exame oftalmológico antes do início do tratamento ou dentro do primeiro ano de exposição, com exame oftalmológico clínico (acuidade visual com correção e Fundoscopia sob midríase) e o complementar se for detectado alterações maculares (Figura 1). Nesta

oportunidade, deve-se esclarecer as dúvidas sobre medicação tratamento e acompanhamento, documentar todo quadro visual e investigar maculopatia<sup>4</sup>.

Em todas as consultas é importante verificar se a dose está adequada para o peso, investigar comorbidades como doença renal e hepática, uso de tamoxifeno, perda de peso importante e alertar para os efeitos adversos<sup>4</sup>. O aconselhamento deve ser feito sempre, mesmo para os pacientes que frequentam rotineiramente o ambulatório<sup>13,56,59,66-68</sup>.

O segundo exame dependerá dos fatores de risco. Deve obrigatoriamente incluir o exame complementar, e o SD-OCT foi eleito o de escolha<sup>4</sup>. Os pacientes sem fatores de risco: tempo de uso menor que 05 anos e com dose adequada para o peso (para HCQ menor que 05 mg/kg de peso real e CQ menor que 2,3 mg/kg de peso real), o acompanhamento será realizado após 05 anos de exposição e posteriormente anual. Já os pacientes com fatores risco deveram fazer o rastreio anual<sup>4</sup> (Figura 2).

A rotina de acompanhamento oftalmológico era conhecida pela maioria dos pacientes que sabia da importância de fazer consulta oftalmológica periódica<sup>2,4,9</sup>. Em 77% dos casos essa informação foi transmitida por seu médico e apenas 9% dos pacientes responderam que desconheciam essa necessidade.

Cerca de 22,2% das pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos relataram que não foram informadas sobre a necessidade do acompanhamento oftalmológico periódico e 11,1% informou que descobriu sobre o acompanhamento por outros meios, e não pelo seu medico assistente. Com a modernização e evolução dos meios de comunicação a informação chega ao paciente de maneira rápida. Mesmo assim é importante que o médico assistente faça as primeiras orientações, garantido maior credibilidade para o médico e segurança para o paciente sobre o tratamento prescrito<sup>9,76,77</sup>.

Cinquenta e nove vírgula quatro por cento (59,4%) dos usuários de antimaláricos realizaram consulta oftalmológica anual, 14,3% só o fizeram quando começaram a usar a medicação e 13,4%, ha mais de dois anos. Isso mostra que o acompanhamento oftalmológico não está sendo realizado como o descrito pela literatura, anualmente para os pacientes sob fator de risco<sup>4</sup>, em grande parte dos pacientes usuários de antimaláricos. Já a maioria das pacientes com maculopatia (55,6%) realizava exame clínico anualmente, mas nem sempre realizavam o exame complementar, como o recomendado<sup>2,4</sup>. Uma, que estava em uso do antimalárico

durante cinco anos, só havia feito exame antes de iniciar o antimalárico, e 33,3% das pacientes havia feito o exame periódico clínico no mesmo ano em que foi realizado a pesquisa, mas não havia feito o exame complementar com SD-OCT, portanto não teve o diagnóstico de maculopatia e continuavam o uso regular de antimaláricos.

Deve-se melhorar a acessibilidade ao exame oftalmológico clínico e complementar para estes pacientes e conscientizar os médicos assistentes acerca da importância de sua realização<sup>84</sup>. Além de aprimorar o ensino e promover atualização médica para os médicos oftalmologistas que assistem estes pacientes<sup>77</sup>. Informando sobre o exame clínico oftalmológico e avaliação complementar. Em pacientes com fatores de risco, o exame deve ser rigorosamente anualmente e incluir um exame complementar. O exame de SD-OCT<sup>2,434,36,78,86,87,89</sup> possibilitou o diagnóstico de maculopatia tóxica precoce em pacientes sem sintomas com exame oftalmológico normal anteriormente.

Apenas 31% dos usuários relataram algum sintoma. Os principais foram: alteração da cor da pele (40), visão turva (31) cefaleia (24) e zumbido (22). Outros sintomas referidos foram, tonteiras, dor ocular, olho vermelho e modificação da cor do olho. Estes sintomas podem ocorrer em pacientes usuários de cloroquina em momentos diferentes, mas não aparecem com frequência<sup>34,39,41,47,50,73-78</sup>. Olho seco foi uma queixa frequente, mas não é descrito como um efeito adverso da medicação antimalárica, estando relacionado com as doenças do tecido conjuntivo, além de ser comum em mulheres de meia idade onde as securas das mucosas podem estar ligadas às variações fisiológicas hormonais. Esta queixa foi adequadamente tratada com colírio de lágrima artificial<sup>37,39,41,47,50,72-78</sup>.

A visão turva, referida por muitos usuários foi solucionada pelo exame de refração e prescrição de lentes corretivas, não estando relacionada a maculopatia por antimaláricos. Este tipo de queixa é comum nos pacientes após os 40 anos que iniciam a presbiopia, distúrbio de acomodação ocular pelo envelhecimento ocular<sup>88</sup>.

Grande parte dos pacientes com maculopatia tóxica (66,7%) não relatou sintomas ao usar a medicação antimalárica. Trinta e três por cento (33,3%) possuíam, no momento da consulta, algum sintoma ao usar a medicação antimalárica. Os principais sintomas relatados foram: alteração da cor da pele, zumbido e visão turva que são descritos como efeitos adversos com o uso de antimaláricos. Os de tonteira, olho vermelho e cefaleia foram referidos, mas não são

específicos para a utilização da medicação. A alteração da cor da pele foi descrita por dois pacientes com maculopatia tóxica e visão turva por um paciente.

Em um trabalho realizado em São Paulo<sup>78</sup>, os sintomas de pacientes em uso de antimaláricos foram relatados em 35,7% e 22,9% dos pacientes, os quais interromperam o tratamento por tais motivos. Os efeitos colaterais manifestados foram: alterações oculares com 17% dos casos, gastrointestinais com 10%, dermatológicas 3,4%, neuromusculares com 1,7% e psiquiátricas com 0,3%. Não houve relato separado dos pacientes em uso de antimaláricos dos com maculopatia tóxica. Em outro estudo<sup>34</sup> as manifestações gástricas são relatadas como principais seguidas pela oculares. Ambos artigos enfatizam que os antimaláricos tem boa aceitação pelos usuários e que raramente relatam sintomas durante o tratamento<sup>34,78,84</sup>.

O exame clínico oftalmológico nos usuários de antimaláricos, tanto dos sintomáticos quanto nos assintomáticos foi normal na maior parte deles. O exame acuidade visual realizado com correção e pela tabela *Snellen* foi normal (20/20)<sup>20,18,19</sup> em 98,62%.

Dos nove pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos somente um paciente se queixou de visão turva no momento da anamnese, mas foram detectados três pacientes com alteração visual (acuidade visual pior que 20/20 pela tabela de *Snellen*)<sup>20,18,19</sup> durante o exame oftalmológico.

A paciente com queixa de baixa visão possuía maculopatia tóxica por cloroquina em fase grave e as outras duas com diagnóstico de baixa visão no exame oftalmológico possuíam maculopatia em fase moderada.

O fato de o paciente perceber ou não a redução da acuidade visual depende da atividade profissional (se requer ou não de visão minuciosa de precisão) e a graduação de perda visual (leve, moderada e grave, que depende da área macular acometida)<sup>18-20</sup>. Quando a perda visual é pequena (leve) e discreta pode não atrapalhar as atividades habituais ou laborativas do paciente, o que ocorre nas fases iniciais da maculopatia. Quando a perda visual é moderada já existem limitações para algumas atividades profissionais; portanto, se torna uma queixa melhor referida pelos pacientes. Porém nesta fase, já se instala a retinopatia tóxica moderada ou grave, em que o dano visual é permanente<sup>2,5,9,5,78,89,90</sup>. O acometimento inicial da maculopatia ocorre em uma região fora do centro da fóvea e progressivamente se expande e acomete toda a região macular. Então mesmo com a maculopatia

instalada de forma precoce é possível o paciente ter a visão normal inicialmente. Ressaltando a importância da consulta periódica<sup>2,5,9,5,78,89,90</sup>.

O teste de visão de cores é utilizado para diagnosticar patologias que comprometem o nervo óptico e mácula<sup>2,5,9,5,78,89,90</sup>. O exame foi normal em 99,54% dos usuários. Somente um paciente (11,1%) apresentou alteração e já apresentava maculopatia grave. É importante a realização deste exame, mas só com ele não foi possível diagnosticar formas precoces de maculopatia tóxica.

O exame de fundoscopia sob midríase ocular é fundamental para diagnosticar e localizar as patologias do fundo do olho. Teve resultado normal em 98,62% dos usuários. Das pacientes com maculopatia, 33,3% apresentaram alterações fundoscópicas característica de fases mais avançadas (moderada e grave), quando a perda visual se torna irreversível mesmo ao suspender a medicação antimalárica<sup>2,5,9,5,78,89,90</sup>.

As alterações fundoscópicas iniciais da maculopatia são discretas, ao ponto de não serem percebidas aos olhos do médico examinador no exame de rotina<sup>2,28,78</sup>. Na maculopatia moderada é possível visualizar alteração do brilho macular e algumas áreas de atrofia do EPR, início da formação da mácula em alvo, alteração típica, mas não específica da maculopatia por cloroquina. Na maculopatia grave, observa-se um aumento da região de atrofia e formação de dois halos completamente fechados, cercado a região foveal, um halo hiperocrômico e outro hipocrômico, dando o aspecto em alvo da maculopatia<sup>2,4,5,9,34,36,78,89,90</sup>.

As alterações fundoscópicas da maculopatia grave são percebidas com precisão no exame fundoscópico e podem ser documentadas com os exame de retinografia ou *red free* e angiografia fluoresceínica<sup>2,34,36,28,78</sup>.

Com estes resultados fica comprovada a necessidade de se realizar exames complementares para o diagnóstico precoce de maculopatia tóxica. Sem exames complementares só era possível diagnosticar paciente com retinopatia a partir da fase moderada da doença, o que justifica a realização de, pelo menos, um método diagnóstico complementar oftalmológico em pacientes usuários da medicação antimalárica sob dose e tempo de exposição de risco<sup>2-5,9,34,36,28,29, 77,78</sup>.

De acordo com a literatura, todos os pacientes em uso de HCQ ou CQ devem ser submetidos anualmente a consulta oftalmológica. A investigação de maculopatia tóxica deve ser realizada através de exames clínicos e pelo menos um exame complementar<sup>2,-5,9,28,29, 77,78</sup>.



Em 2011, a Academia Americana de Oftalmologia recomendou para triagem de retinopatia tóxica por antimaláricos a realização de campo visual computadorizado (CVC) 10-2 e/ou quando disponível, um dos três exames complementares: eletrorretinografia multifocal (mfERG), Tomografia de Coerência Óptica de domínio espectral (SD-OCT) e autofluorescência<sup>2</sup>. Na última atualização da AAO, em março de 2016<sup>4</sup>, a SD-OCT foi o exame considerado como primeira escolha para triagem da maculopatia por antimaláricos, por ser um teste objetivo, altamente específico e de fácil execução. Outros exames recomendados para triagem são: CVC10-2 (teste subjetivo que depende da confiabilidade da resposta), mfERG e autofluorescência de fundo, estes dois últimos também são testes objetivos<sup>4</sup>.

É importante ressaltar que não são mais recomendados os seguintes exames: retinografia, tomografia de coerência óptica tipo Time-Domain (já que não apresenta resolução para definir alterações precoce de toxicidade como a tecnologia espectral), eletrorretinograma de campo total, a tela de Amsler, teste de visão de cores e Electroculograma<sup>4</sup>. No futuro outros testes estarão disponíveis: microperimetria e *Adaptive Optics Retinal Imaging*<sup>4</sup>.

Os exames complementares em oftalmologia muitas vezes não estão disponíveis na rede pública de saúde, o que dificulta o diagnóstico precoce de maculopatia. Mas em pacientes sob dose de risco, dose cumulativa e longo período de uso da medicação antimalárica deve-se realizar pelo menos um exame complementar<sup>2,4,77</sup>.

Na atualidade, a autofluorescência de fundo de olho, a tomografia de coerência óptica SD-OCT e a eletrorretinografia multifocal estão sendo utilizados de maneira crescente no estudo da retinopatia por antimaláricos<sup>91</sup>. Estas técnicas, além de identificar os danos retinianos que a hidroxicloroquina ocasiona e permitir um melhor acompanhamento deles, têm se mostrado muito úteis na detecção precoce de sua toxicidade<sup>91</sup>.

Dos exames complementares oftalmológicos, a retinografia ou *red free*, angiografia fluoresceínica, potencial evocado, teste de sensibilidade ao contraste e autofluorescência são úteis para a documentação da alteração estrutural estabelecida e não são capazes de detectar o quadro precoce tóxico<sup>4,77,91,92</sup>.

O exame angiografia fluoresceínica é um exame invasivo que requer o uso de contraste e que deve ser usado na suspeita de maculopatia. De acordo com a

literatura, este exame fornece informações de fases mais evoluídas da maculopatia, em que se observa a imagem típica descrita como olho de boi ou em alvo<sup>4,77,91,92</sup>.

O exame eletrorretinograma multifocal (mfERG) é um exame de difícil realização e acesso para a população<sup>23</sup>. Pode fornecer informações sobre o diagnóstico precoce, é muito sensível (92,9%), mas tem menor especificidade (86,9%)<sup>5</sup>. Estes valores são descritos como relativos, já que ainda não existe a definição de exame padrão-ouro para o diagnóstico de maculopatia tóxica<sup>2,4,5,8,23,29,91</sup>. Os testes de mfERG são objetivos e detectam alterações de maculopatia tóxica antes do teste de visão de cores e autofluorescência<sup>5,23,29,77,79,91,92</sup>. A grande desvantagem é que ainda não existe um consenso sobre a definição dos parâmetros alterados a serem usados para um eletrorretinograma multifocal específico de maculopatia tóxica. A escolha de parâmetros de anormalidade de mfERG interfere diretamente na sensibilidade e especificidade do exame<sup>5,23,29,77,79,91,92</sup>. Em alguns parâmetros cerca de 70% dos pacientes com artrite reumatoide que usaram cloroquina apresentaram mfERG anormal<sup>5,23</sup>.

O exame de campo visual é de fácil execução e tem boa disponibilidade no mercado. A campimetria computadorizada Humphrey 30-2 e 10-2 é utilizada para investigação diagnóstica de maculopatia tóxica. A estratégia 10-2 é mais específica porque analisa a região macular, 20° central<sup>2,4,5,23,33,34,36,90</sup>. Tem como sinal mais precoce de toxicidade presença de escotoma paracentral. Possui especificidade de 85,7% e sensibilidade relativa de 92,5%<sup>5</sup>. Comprando este exame com mfERG, não houve evidência significativa de uma maior sensibilidade de um exame em relação ao outro<sup>5,29,33,34,36,77,79,90</sup>.

O exame de tomografia de coerência óptica SD-OCT é de fácil realização, não invasivo, rápido e confortável para o paciente, com possibilidade de diagnóstico precoce da maculopatia, em estado de toxicidade, e cada vez mais comum em nosso meio<sup>2,-6,9,22,29,30-36,87,89</sup>. É um exame relativamente novo comparado aos outros, existem poucas publicações sobre sensibilidade e especificidade do exame, portanto pouca evidência para comparar os valores de sensibilidade e especificidade do SD-OCT com campo visual 02-10 ou mfERG<sup>2,4,5,9,22,29,30-33,87,89</sup>. O SD-OCT possui dados altamente reprodutíveis, o que contribui para um maior valor preditivo positivo<sup>22</sup>. Possui uma sensibilidade relativa de 78,6% e especificidade de 98,1%<sup>5</sup>.

O exame Autofluorescência identifica precocemente o dano das células fotorreceptoras na região parafoveal ou extramacular<sup>4,92-94</sup>. Esta alteração é descrita como aumento da autofluorescência local, pode estar presente antes das alterações do exame SD-OCT<sup>2,4,34,36</sup>. Com evolução da doença surge uma lesão com redução da autofluorescência, devido ao dano no EPR. Porém é um aparelho caro e pouco disponível no mercado. Foi muito utilizado em estudos asiáticos, tendo a importância de localizar as alterações de fundo de olho. Nos asiático, a lesão conhecida como precoce, a parafoveal, não foi a mais encontrada. Os autores descrevem como lesão precoce o acometimento de fotorreceptores e EPR extrafoveal, na região temporal próximo às arcadas<sup>4,34,36,92-94</sup>. Até o momento, esta localização foi relacionada aos pacientes asiáticos<sup>92-94</sup>. Nos pacientes europeu, afro-americanos e hispânicos o acometimento foveal ainda é descrito como o precoce<sup>4,92-94</sup>.

O exame de autofluorescência seria uma boa alternativa para acompanhar a evolução dos pacientes<sup>4,8,15,34,36</sup>.

Ao se combinar três exames, seria possível alcançar 100% de sensibilidade para detecção de retinopatia tóxica por antimaláricos, porém isso seria inviável na prática clínica<sup>4,5,92</sup>.

Neste trabalho foi abordado como exame complementar diagnóstico de maculopatia tóxica o SD-OCT que assim como mfERG (avaliado em outros trabalhos), o qual foi capaz de detectar sinais de maculopatia tóxica precoce<sup>2,4,5,23,90-94</sup>.

O exame de SD-OCT em corte óptico teve grande importância para classificação das maculopatia e diagnóstico precoce de maculopatia<sup>2,4,5,9,20,29-33,87,89,90-94</sup>.

Na fase Maculopatia Pré-macular observa-se discretas irregularidades ao nível das linhas do EPR e ISOS, na região parafoveal. Isso ocorre devido ao acúmulo de pigmento local provocando a disfunção das células fotorreceptores<sup>2,4,5,39,41-44,90-94</sup>.

Na fase Maculopatia Precoce é possível visualizar falhas nas linhas do EPR e ISOS na região parafoveal. A interrupção destas linhas ocorre pela presença de atrofia das células fotorreceptores<sup>2,4-6,9,20,29-31,39,41-44,90-94</sup>.

O diagnóstico da maculopatia nestas fases precoces evita o dano visual ou, se presente, a recuperação visual pode ser possível com a descontinuação da medicação antimalárica<sup>6,20,34</sup>. Em alguns casos, mesmo após cessar a administração da medicação antimalárica, a visão continua piorando. Por isso, é fundamental a

detecção dos primeiros sinais de toxidade, quando as alterações ainda podem ser reversíveis<sup>2,4,34,79</sup>.

Ainda não é possível se identificar o tempo de progressão das fases, mas sabe-se que a evolução é lenta e gradual<sup>20,77,78,90</sup>. Nisso reside a importância do diagnóstico precoce sem déficit visual.

Na fase Maculopatia Moderada observa-se no exame de SD-OCT uma área de atrofia contínua do EPR e ISOS na região parafoveal com interrupção abrupta das camadas retinianas<sup>2,4-6,9,20,29-31,39,41-44,90-94</sup>. Alterando padrão anatômico foveal com perda da depressão fisiológica, descrito como aspecto de disco voador<sup>9</sup>. A partir desta fase o dano visual é irreversível<sup>2,4-6,9,20,29-31,39,41-44,90-94</sup>.

Na fase Maculopatia Grave observa-se uma ampliação da atrofia que além de acometer a região parafoveal, estende-se para região subfoveal e perifoveal. Local onde se concentra maior número de fotorreceptores com células do tipo cones, responsável pela visão de detalhes. O aspecto da lesão continua sendo em disco voador<sup>2,4-6,9,20,29-31,39,41-44,90-94</sup>.

Dos 217 pacientes avaliados 95,85 apresentaram exame oftalmológico normal e nove pacientes (4,15%) apresentaram diagnóstico de maculopatia. Dos pacientes com maculopatia 33,3%(3) já tiveram o diagnóstico com o exame clínico oftalmológico, sendo 22%(2) na fase Moderada e 11%(1) fase Maculopatia Grave. As outras 6 (66,7%) não relataram queixas durante a anamnese, apresentaram o exame oftalmológico normal (acuidade visual normal, visão cores normal, fundoscopia normal) e o exame retinografia (*infra red*) normal. O único exame alterado nestas pacientes foi o corte óptico do SD-OCT. Quatro pacientes (44%) foram diagnosticadas na fase Maculopatia Pré-macular e duas (22%) na fase de maculopatia precoce.

Além do corte óptico do SD-OCT da retina, foram realizados protocolos específicos para a camada de fibras nervosa e avaliação da coróide com o EDI.

O exame SD-OCT permite avaliar a camada de fibras nervosas do disco óptico<sup>27,29,86,87,90,92,95</sup>. Ao utilizar o exame de SD-OCT foi observado redução da camada de fibras nervosas nas regiões temporal e central nos paciente com maculopatia<sup>27,29,86,87,90,92,95</sup>.

Alguns dados da literatura<sup>8,90,92,95</sup> relatam que as primeiras células oculares afetadas nos pacientes em uso crônico de antimaláricos são as células ganglionares. O intuito do exame é identificar a perda de fibras nervosas e detectar o

principal local de perda<sup>27,29,86,87,90,92,95</sup>. De acordo com Antunes et al, a perda de fibra nervosa inicialmente é localizada e a região mais acometida é a superior em 45,45% dos casos, seguida pelas localizações temporal e superior-temporal ambas com 18,18%, superior-nasal e difusa ambas com 9,09%<sup>90</sup>. Este trabalho foi realizado no aparelho GDx® Nerve Fiber Analyzer. Em outro estudo<sup>87</sup>, realizado pelo aparelho Stratus 4 OCT™ (Carl Zeiss meditec, Dublin, INc.), se descreve como principal região com redução da camada de fibra nervosa na região temporal superior e inferior, com pelo menos um defeito local no padrão de avaliação da CFN pelas 12 horas do relógio, em 52,08% dos pacientes.

Estes estudos não tiveram como objetivo classificar a maculopatia ou diagnosticar a maculopatia; portanto, existe relação entre a redução da CFN e a classificação da maculopatia. E ambos ressaltam a necessidade de estudos complementares para confirmar os dados e valor preditivo do exame<sup>87,90</sup>.

O exame SD-OCT no modo *Enhanced depth imaging* (EDI) é utilizado para avaliação da coróide<sup>3,5,30,32,45,46,87,89,95</sup>. A medida é feita manual utilizando os compassos do aparelho. O primeiro passo é identificar o centro da foveola, abaixo deste ponto, traça-se uma linha vertical com o comprimento do EPR até a linha de junção da coróide com a esclera. O segundo passo é fazer mais quatro linhas verticais simétricas e equidistantes de 500 micra<sup>30,32,45,46</sup>. A espessura da coróide na região nasal é descrita como mais fina que na região temporal<sup>30,32,45,46</sup>. O valor central é de aproximadamente 287 micra<sup>45,46</sup>.

Foi observado redução da espessura da coróide em pacientes com maculopatia tóxica por antimaláricos em fase mais avançada. Este dado ainda não foi relatado na literatura, reclamando de novas pesquisas para avaliar a finalidade e aplicabilidade clínica. Os antimaláricos alteram o pH intracelular e modifica a função da coriocapilar e barreira hematorretiniana externa, gerando atrofia do EPR, o que explica a alteração vascular da coróide<sup>8,55,87</sup>. Em algumas patologias como a degeneração macular relacionada a idade (DMRI) esta espessura também está reduzida, e outras como a coroidopatia serosa central a espessura da coróide está aumentada<sup>30,32,45,46</sup>.

## CONCLUSÃO

- a) A prevalência de maculopatia tóxica por antimaláricos detectada pelo exame de SD-OCT na população em estudo foi de 4,15% (9 dos 217 pacientes). A prevalência específica por CQ foi de 7,4% (4 de 54), por HCQ de 0,82% (1 de 121), por ambas as medicações de 9,52% (4 de 42), pacientes que usaram primeiro a CQ que foi substituída por HCQ. Os valores encontrados estão de acordo com os da literatura.
- b) Os exames clínicos oftalmológicos nos usuários de antimaláricos, tanto dos pacientes sintomáticos quanto nos assintomáticos foram normais na maior parte deles. Somente os com maculopatia em fases avançadas (moderada e grave), consideradas irreversíveis, apresentaram alterações nestes exames: teste de visão de cores alterado em 11,1% (1 de 9) dos pacientes, acuidade visual alterado em 33,3% (3 de 9) e fundoscopia sob midríase alterado em 33,3% (3 de 9).
- c) O exame de SD-OCT foi fundamental para o diagnóstico de maculopatia tóxica por antimalárico em fases precoces (pré-macular e macular precoce), presente em 6 dos 9 pacientes com as seguintes características: assintomáticos em uso da medicação antimalárica regular, principalmente a cloroquina, sete dias da semana, por um período maior que cinco anos, principalmente se usar por mais de 10 anos, com exame oftalmológico clínico normal.
- d) Os antimaláricos têm boa tolerância pelos usuários que os consideram uma boa medicação. Apenas 31% dos usuários relataram algum sintoma durante o tratamento. Mais da metade (57%) acharam-na boa porque manteve a doença controlada e 24% relataram medo de usá-la, mas usaram-na conforme prescrito. O medo de usar ainda é um fator que dificulta a aderência ao tratamento.
- e) O principal motivo da interrupção das substâncias, relatado por 36,8% dos pacientes, foi complicação oftalmológica. No entanto no exame oftalmológico atual e no de SD-OCT, somente em um paciente se confirmou sinais de maculopatia por antimaláricos.

- f) O aparelho de SD-OCT foi útil para desmitificar os falsos efeitos tóxicos da medicação antimalárica, avaliar com precisão a anatomia macular, identificar sinais precoces de maculopatia, identificar outras retinopatias que contraindica ou não o uso de antimaláricos.
- g) A relação médico-paciente desempenha um papel fundamental na adesão ao tratamento. O aconselhamento durante a consulta deve incluir medidas educacionais para estimular o uso correto da medicação.

## REFERÊNCIAS

1. Bernatsky S, Pineau C, Joseph L. Adherence to ophthalmologic monitoring for antimalarial toxicity in a lupus cohort. *J Rheumatol*. 2003;30:1756-60.
2. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-22.
3. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(1):30-9.
4. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology Statement Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
5. Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(3):319-25.
6. Stepien KE, Han DP, Schell J, Godara P, Rha J, Carroll J. Spectral-Domain optical coherence tomography and adaptive optics may detect Hydroxychloroquine retinal toxicity before symptomatic vision loss. *Trans AM Ophthalmol Soc*. 2009;107:28-34.
7. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *An J Ophthalmol*. 2010;149(1)18-32.e2.
8. Yanoff M, Duker JS. *Oftalmologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
9. Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY, et al. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1151-8.
10. Durcan L, Clarke WA, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2092-7.
11. Prudente LR, Diniz Jde S, Ferreira TX, Lima DM, Silva NA, Saraiva G, et al. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient Prefer Adherence*. 2016;19(10):863-70.



12. Frances C, Cosnes A, Duhaut P, Zahr N, Soutou B, Ingen-Housz-Oro S, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a French multicenter prospective study. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):479-84.
13. Farhangian ME, Huang WW, Feldman SR. Adherence to Oral and Topical Medications in Cutaneous Lupus Erythematosus is not Well Characterized. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5(2):91-105.
- 14- Putz C, Ferreira PRL, Mielke CS, Domênico MAD, Muller AEA Meneghi MRD, et al. Anatomia, citologia, histologia, fisiologia e bioquímica ocular. In: Putz C. *Oftalmologia: Ciências Básicas.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001. p.105-94.
15. Dantas AM. Fisiologia da túnica fibrosa. In: Lima-Filho AAS, Dantas AM, Salum JMF, Ferreira-Filho N Marback RL. *Série Oftalmologia Brasileira: Base da oftalmologia.* Rio de Janeiro: Cultura médica; 2008.v.2.p.505-73.
- 16-Dantas AM. Fisiologia da Retina e das vias Ópticas. In: Lima-Filho AAS, Dantas AM, Salum JMF, Ferreira-Filho N Marback RL. *Série Oftalmologia Brasileira: Base da oftalmologia.* ed. Rio de Janeiro: Cultura médica; 2008. v.2. p.627-794.
17. Regillo C, Holekamp N, Johnson MW, Kaiser PK, Schubert HD, Spaide R, et al. Anatomia Básica. In: Traduzido de: *Basic and Clinical Science Course -Retina and Vitreous.* São Paulo: Santos; 2010. p.07-17.
18. Yamane R, Yamane CL. Exame Clínico do Bulbo Ocular e seus anexos. In: Yamane R. *Semiologia Ocular Riuitiro Yamane.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2009.v.3.p.1-32.
19. Kanski JJ. Técnica de Exame ocular. In: *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática.* 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p.1-24.
20. Messias A, Jorge R, Cruz AAV. Tabelas para medir acuidade visual com escala logarítmica: porque usar e como construir. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2010;73:(1):96-100. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492010000100019&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000100019&lng=en) >. Acesso em 9 mai/2015.
21. Oréfice F, Medeiros OT. Biomicroscopia. In: Yamane R. *Semiologia Ocular Riuitiro Yamane.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2009.v.3. p.123-74.
22. Zargo-Filho LA, Lavinsky J, Bianchi LCSN, Avila M, Borges H, Taleb AC. Meios diagnósticos para Doenças da Retina. In: Avila R, Lavinsky J, Moreira-Junior CA. *Série Oftalmologia Brasileira - Conselho Brasileiro de Oftalmologia: Retina e Vítreo.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2008. p.13-54.
23. Nebbioso M, Livani ML, Steigerwalt RD, Panetta V, Rispoli E. Retina in rheumatic diseases: Standard full field and multifocal electroretinography in hydroxychloroquine retinal dysfunction. *Clin Exp Optom.* 2011;94(3):276-83.

24. Regillo C, Holekamp N, Johnson MW, Kaiser PK, Schubert HD, Spaide R, et al. Métodos Diagnósticos na Doença da Retina. In: Traduzido de: Basic and Clinical Science Course – Retina and Vitreous. São Paulo: Santos; 2010. p.19-32.
25. Weinlander E, Ringeisen AL, Mititelu M. Retinopathy in the Era of Routine Hydroxychloroquine Monitoring. *J Rheumatol.* 2016;43(6):1254.
26. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol.* 2011;38:2504-08.
27. Arana LA, Arana J, Hasimoto AR, Schirr G, Arana E, Beckhauser AP, et al. Tomografia de coerência óptica na avaliação da camada de fibras nervosas peripapilar nos usuários de cloroquina. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2010;73(1):28-32.
28. Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye.* 2010;24: 340-6.
29. Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M. Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. *Eye.* 2010;24:756-63.
30. Rodriguez-Padilla JA, Hedges III TR, Monson B, Srinivasan V, Wojtkowski M, Reichel E, et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 2007;125(6):775-80.
31. Turgut B, Turkcuoglu P, Koca SS, Aydemir O. Detection of the regression on hydroxychloroquine retinopathy in optical coherence tomography. *Clin. Rheumatol.* 2009;28:607-9.
32. Regatieri CV, Branchini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retinal.* 2012;32(5):865-76.
33. NETO LB, MESQUITA AS. Toxic maculopathy caused by antimalarial drugs - detection using de domínio espectral OCT: case reports. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2009;72(5):710-14.
34. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Guern VL, et al. A critical review of the effects of hydroxychloroquine and chloroquine on the eye. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49:317-26.
35. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med.* 1983;75(1A):25-34.
36. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:1453-60
37. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20-8.

38. Gass JDM. Toxic disease affecting the pigment epithelium and retina: chloroquine (Aralen®) and hydroxicloroquine (Plaquenil®) retinopathy. In: Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th.ed. St. Louis: Mosby;1997. p.457-73.
39. Gouveia EB, Morales MSA, Gouveia G, Lourenzi VPM. Toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2007;70(6):1046-51.
40. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol.* 2002;33(5):649-56.
41. Kanski JJ. Distúrbios Induzidos por medicamentos. In: *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática.* 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 841-4.
42. Weinberg DV, D'Amico DJ. Retinal toxicity of systemic drugs. In: Albert DM, Jakobiec FA. *Principles and practice of ophthalmology: clinical practice.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p.3284-5.
43. Kanski JJ. Acquired macular disorders. In: *Clinical ophthalmology.* 4<sup>th</sup>.ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. p.395-462.
44. Goldhardt R, Corrêa ZMS, Eichenberg MC, Marcon IM, Vaccaro Filho A. Avaliação da toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. *Arq Bras Oftalmol.* 2002;65:645-9.
45. Alpizar-Alvarez N. Choroidal imaging by spectral domain-optical coherence tomography. *Taiwan J Ophthalmol.* 2013;3:3-13.
46. Regatieri CV, Brachini L, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina.* 2012;32(5):865-76.
47. Kanski JJ. Doenças sistêmicas. In: *Oftalmologia clínica: uma abordagem sistemática.* 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 869-921.
48. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(9):2569-81.
49. Laurindo IMM, Ximenes AC, Lima FAC, Pinheiro GRC, Batistella LR, Bertolo MB et al. Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento. Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2002. Disponível em <[http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/015.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/015.pdf)>. Acesso em 19 mai/2012.
50. Kanski, JJ. *Sinais em oftalmologia: causas e diagnósticos diferenciais.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
51. Berbert, ALCV, Mantese SAO. Cutaneous lúpus erythematosus: Clinical and laboratory aspects. *An. Bras. Dermatol.* 2005;80(2):119-31.

52. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric. Lúpus Erythematosus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
53. Wenzel J, Bieber T, Uerlich M, Tüting T. Systemic treatment of cutaneous lúpus erythematosus [in German]. *J. Dtsch. Dermatol.* 2003;1(9):694-704.
54. Ribeiro LH, Nunes MJ, Lomonte ABV, Latorre LC. Atualizações no tratamento do lúpus cutâneo. *Rev. Bras. Reumatol.* 2008;48(5):283-90.
55. OMS, Organización Mundial de la Salud, Consejo Ejecutivo, 117na Reunión. Prevención de la ceguera y discapacidad visual evitables. [Informe de la Secretaría], EB117/35; 22 de diciembre de 2005.
56. Oliveira-Santos M, Verani JF de S, Camacho LAB, de Andrade CAF, Ferrante-Silva R, Klumb EM. Effectiveness of pharmaceutical care for drug treatment adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Rio de Janeiro, Brazil: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:181.
57. Zeller A, Ramseier E, Teagtmeyer A, Battegay E. Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens Res.* 2008;31(11):2037-43.
58. Koneru S, Shishov M, Ware A, Farhey Y, Mongey AB, Graham TB, et al. Effectively measuring adherence to medications for systemic lupus erythematosus in a clinical setting. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1000-6.
59. Ting TV, Kudalkar D, Nelson S, Cortina S, Pendl J, Budhani S, et al. Usefulness of cellular text messaging for improving adherence among adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2012;39(1):174-9
60. Abdul-Sattar AB, Abou El Magd SA. Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int.* 2015;35(6):1045-51.
61. Chambers S, Raine R, Rahman A, Hagley K, De Ceulaer K, Isenberg D. Factors influencing adherence to medications in a group of patients with systemic lupus erythematosus in Jamaica. *Lupus.* 2008;17(8):761-9.
62. Mosley-Williams A, Lumley MA, Gillis M, Leisen J, Guice D. Barriers to treatment adherence among African American and white women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):630-8.

63. Julian LJ, Yelin E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Criswell LA, et al. Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):240-6.
64. Duvdevany I, Cohen M, Minsker-Valtzer A, Lorber M. Psychological correlates of adherence to self-care, disease activity and functioning in persons with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(1):14-22.
65. Marengo MF, Waimann CA, de Achaval S, Zhang H, Garcia-Gonzalez A, Richardson MN, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus.* 2012;21(11):1158-65.
66. Bennett JK, Fuertes JN, Keitel M, Phillips R. The role of patient attachment and working alliance on patient adherence, satisfaction, and health-related quality of life in lupus treatment. *Patient Educ Couns.* 2011;85(1):53-9.
67. Galo JS, Mehat P, Rai SK, Avina-Zubieta A, De Vera MA. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):667-73.
68. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD000011.
69. Foster A. Curso Internacional de Salud Ocular Comunitaria Pro-Visión 8. Bucaramanga (Colombia). *International Ophthalmol.* Abril 1-5 de 2002.
70. Peláez M. La construcción de las bases de la buena salud en la vejez: situación en las Américas. *Panam Salud Publica.* 2005;17(5-6).
71. Cuéllar-Sáenz ZP. Prevención de la ceguera. *Visión 2020. El derecho a ver. Revista de la Sociedad.* 2004;1:275-9.
72. Fonseca EC, Arruda GV, Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(2):197-203.
73. Cox AR, Gilmartin B. Drug-induced ophthalmic adverse reactions. *Adverse Drug Reaction bulletin.* 2006;241:923-26.
74. Abdollahi M, Ahafiee A, Bathaieel FS, Sharifzadeh M, Nikfar S. Drug-induced toxic reactions in the eye: an overview. *J Infus Nurs.* 2004; 27(6):386-98.
75. Edgar DF, Gilmartin B. Ocular adverse reactions to systemic medication. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1997;15(10):558-67.
76. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology.* 2004;111:1935-42.

77. Laçava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(4):384-9.
78. Ponchet MRNC, Vilela MAC, Sinahara KKS, Dotto PF. Avaliação dos efeitos adversos desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina, com ênfase na retinotoxicidade, em 350 doentes com lúpus eritematoso. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Aug12];80(Suppl 3):S275-82. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962005001000003&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005001000003&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962005001000003>.
79. Royal College of Ophthalmologists. Hydroxychloroquine and ocular toxicity Recommendations on Screening. London. The College, 2009. Disponível em: <<https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2009-SCI-010-Ocular-Toxicity.pdf>> Acesso em 10 maio/2016.
80. Browning DJ. Impact of the revised: American Academy of Ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *American Journal of Ophthalmology.* 2013;155:418-28.
81. 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;62:775– 84.
82. Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol.* 2009;118:29–36.
83. Ingster-Moati I, Crochet M, Manchon E, Anquetil D, Lestrade C, Jacob A, et al. Analysis of 925 patients on long-term hydroxychloroquine or chloroquine treatment: results of ophthalmological screening [in French]. *J Fr Ophtalmol.* 2004;27:367–73.
84. Costedoat-Chalumeau N, Dunoque B, Morel N, Le Guern V, Guetrou-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Press Med.* 2014;43(6):167-80.
85. Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS et al. Association of polymorphisms of cytochrome P450 2D6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:184–90.
86. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, Gorczynska I, Huber R, Duker JS, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49: 5103-10.
87. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*

- 2006;34(2):130-6. Disponível em <<http://www.heidelbergengineering.com/>>. Acesso em 20 mar/2015.
88. Werner L, Trindade F, Pereira F, Werner L. Fisiologia da acomodação e presbiopia. *Arq. Bras. Oftalmol.* [Internet]. 2000 Dec [cited 2016 Aug 12];63(6):487-93. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492000000600011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492000000600011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492000000600011>.
89. Reichel E, Ho J, Duker JS. OCT units: which one is right for me? *Rev Ophthalmol*, 2009. Disponível em <<https://www.reviewofophthalmology.com/article/oct-units-which-one-is-right-for-me>>. Acesso em 10 maio/2016.
90. 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.* [Internet]. 2005 Apr [cited 2016 Aug 12];68(2):195-7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492005000200008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492005000200008&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492005000200008>
91. Farrel DF. Retinal toxicity to antimalarial drugs: chloroquine and hydroxychloroquine: a neurophysiologic study. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:377-83.
92. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:461–9.
93. Melles RB, Marmor MF. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. *Ophthalmology.* 2015;122:110–6.
94. Lee DH, Melles RB, Joe SG, Lee JY, Kim JG, Lee CK, et al. Pericentral hydroxychloroquine retinopathy in Korean patients. *Ophthalmology.* 2015;122:1252-6.
95. Arana LA, Arana J, Hasimoto AR, Schirr G, Arana E, Beckhauser AP, et al. Tomografia de coerência óptica na avaliação da camada de fibras nervosas peripapilar nos usuários de cloroquina. *Arq. Bras. Oftalmol.* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Aug 12];73(1):28-32. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492010000100005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000100005&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492010000100005>.

## APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

### Termo de consentimento livre e esclarecido

Este projeto foi aprovado pelo *Comitê de Ética em Pesquisa, situado no andar térreo do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, **CAAE**: 06114912.2.0000.5259.

#### Dados de identificação

Título do Projeto: Avaliação da retinopatia tóxica por antimaláricos nos pacientes em uso de dose cumulativa de hidroxicloroquina e/ou cloroquina através do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT).

Pesquisador Responsável: Renata Tavares de Souza Cabral

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto- HUPE

Telefone para contato: (21) 9815- 6815

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos R.G. \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

R.G. Responsável legal: \_\_\_\_\_

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa Avaliação da retinopatia tóxica por antimaláricos nos pacientes em uso de dose cumulativa de hidroxicloroquina e/ou cloroquina através do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) “ de responsabilidade do pesquisador Renata Tavares de Souza Cabral.

A pesquisa tem o objetivo de avaliar o efeito do uso de cloroquina e/ou hidroxicloroquina no desenvolvimento da retinopatia tóxica através do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT). Este exame permite avaliar a retina e contribui para diagnóstico precoce da retinopatia provocada pelo uso de tais medicações. O Exame de OCT não emite radiações , não provoca desconforto visual e não fornece riscos à saúde. O Exame será realizado no dia da consulta já agendada para acompanhamento oftalmológico. A participação é voluntária. Este consentimento poderá ser retirado a qualquer tempo, sem prejuízos à continuidade do tratamento. Todas as informações e dados coletados são confidenciais.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
ou seu responsável legal Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha



**APÊNDICE B - Formulário para atendimento dos pacientes em uso de antimaláricos****Formulário para atendimento dos pacientes em uso de antimaláricos  
Setor de Oftalmologia em reumatologia**

Nome:  
 Registro:  
 Idade:                      Data Nascimento:  
 Telefone:

Doença de base: \_\_\_\_\_

Medicação em uso:  cloroquina     hidroxicloroquina

Tempo de uso da medicação:  menor que um ano  
 1 ano                       2 anos                       3 anos                       4 anos  
 5 anos                       maior que 5 anos

Dose em uso: \_\_\_\_\_

Comorbidades:  HAS,  DM,  hepatopatia,  nefropatia,  outras \_\_\_\_\_

Doença ocular:  glaucoma,  DMRI,  OVCR,  neurite  
 outras: \_\_\_\_\_

Queixa visual ?  não     sim ( \_\_\_\_\_ )

Acuidade visual corrigida: OD: \_\_\_\_\_ OE: \_\_\_\_\_

Refração: OD: \_\_\_\_\_

OE: \_\_\_\_\_

AO: Adição: \_\_\_\_\_

Teste de visão de cores: OD: \_\_\_\_\_ OE: \_\_\_\_\_

Tela de Amsler: OD: \_\_\_\_\_ OE: \_\_\_\_\_

TA: OD:                      OE:                      horário: \_\_\_\_\_

BIO: OD :  Normal ou  
 alterado \_\_\_\_\_

OE :  Normal ou  
 alterado: \_\_\_\_\_

FO: OD :  Normal ou

( )alterado: \_\_\_\_\_  
 OE : ( ) Normal ou  
 ( )alterado: \_\_\_\_\_

OCT: OD : ( ) Normal ou  
 ( )alterado: \_\_\_\_\_  
 OE : ( ) Normal ou  
 ( )alterado: \_\_\_\_\_

Classificação da Maculopatia: I- V                      OD:                      OE:

Avaliação do OCT:

	OD	OE
Anatomia macular preservada:	_____	_____
Junção ISOS Preservada:	_____	_____
Linha do EPR íntegra ou regular:	_____	_____
Linha do EPR com falhas ou irregular:	_____	_____
Espessura macular:	_____	_____
Espessura da camada de fibra Nervosas:	_____	_____

Espessura da coróide: OD: nasal \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_temporal  
 OE: nasal \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_temporal

Outras alterações:

OD: \_\_\_\_\_

OE: \_\_\_\_\_

Conduta: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C - Questionário para os pacientes em uso de antimaláricos****Questionário para os pacientes em uso de antimaláricos****Setor de Oftalmologia em reumatologia**

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Data Nascimento: \_\_\_\_\_

Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

1- Qual doença você tem?

 lúpus  artrite reumatoide  outra: \_\_\_\_\_2- Você faz ou fez uso da medicação  cloroquina e/ou  hidroxicloroquina? sim, estou usando. não, nunca usei. não, mas já usei.Parei porque  tive complicação: \_\_\_\_\_ tive medo o meu médico trocou por outra: \_\_\_\_\_

3- Quantos dias na semana você toma a cloroquina/hidroxicloroquina?

 1  2  3  4  5  6  7

4- Quantos comprimidos você toma por dia?

 1/2  1  2

5- Você esquece de tomar o remédio?

 Não. Sempre tomo. Sim. Quando viajo Sim. No fim de semana ou feriado. Sim. Quando vou ao medico

Quantas vezes você esquece de tomar a medicação por semana: \_\_\_\_\_

6- Há quanto tempo faz uso deste remédio?

menor que 6 meses

inclui 6 meses até menor que 1ano

1 ano

2 anos

3 anos

4 anos

5 anos

6anos

7 anos

8 anos

9 anos

10 anos

maior que 10 anos : \_\_\_\_\_anos

7- O seu médico lhe orientou sobre a medicação: efeitos sobre a doença, exames oftalmológicos e possíveis complicações?

Sim. Eu sei

Sim. Mas esqueci.

Não

8- O que você acha desse remédio?

Bom. Porque trata minha doença

Bom. Mas tenho medo de usar

Ruim. Gostaria de não usar

9- Você tem medo de usar este remédio?

Não. Uso como o meu médico me orientou.

Sim. Por isso só uso quando sinto dor.

Sim. Mas uso como meu médico me orientou.

10- Você sabe que é necessário fazer acompanhamento no oftalmologista ?

Não. Meu médico não me falou sobre isso

Sim. Meu médico me explicou

Sim. Meu vizinho me falou

Sim. Ouvi por ai

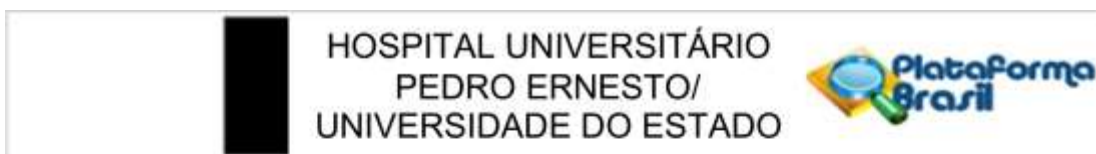
11- Qual foi a última vez que você foi ao oftalmologista?

Nunca fui

Neste ano



## ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética


**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**
**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação da retinopatia tóxica por antimaláricos nos pacientes em uso de dose cumulativa de hidroxicloroquina e/ou cloroquina através do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT).

**Pesquisador:** RENATA TAVARES DE SOUZA CABRAL

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 06114912.2.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 123.697

**Data da Relatoria:** 19/09/2012

**Apresentação do Projeto:**

**Introdução:** A retinopatia tóxica por antimaláricos é uma doença pouco frequente que acarreta perda visual irreversível. Uma vez diagnosticada, deve -se suspender a medicação 1-4. Difosfato de cloroquina (CQ) e seu análogo, hidroxicloroquina (HCQ), são drogas antimaláricas amplamente utilizadas nas desordens do tecido conjuntivo 1-5. É caracterizada por alteração da anatomia macular bilateral descrita como bull's-eye 4,5. Todos os pacientes em uso de HCQ ou CQ devem ser submetidos periodicamente a exame oftalmológico 5-8. O exame tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT) é capaz de detectar lesão estrutural em pacientes expostos a antimaláricos mesmo na vigência de exame clínico oftalmológico normal 9-14. **Objetivo:** Avaliar o efeito da dose cumulativa de difosfato de cloroquina e/ou hidroxicloroquina na promoção da retinopatia tóxica através do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral SD-OCT. **Desenho Experimental:** Será realizado um estudo prospectivo transversal com avaliação clínica, oftalmológica dos pacientes em uso de difosfato de cloroquina e/ou hidroxicloroquina em um período igual ou superior a um ano. O trabalho será submetido ao comitê de ética em pesquisa e todos os pacientes que estiverem de acordo, deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. **Conclusão:** O SD-OCT é um exame que proporciona o estudo da anatomia retiniana fornecendo imagens com alta resolução, o que permite avaliar com precisão todas as camadas da retina. A detecção precoce de alterações estruturais, antecedendo os sintomas visuais, é fundamental, uma vez que a conduta será a interrupção da medicação.

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

**Bairro:** Vila Isabel

**CEP:** 20.551-030

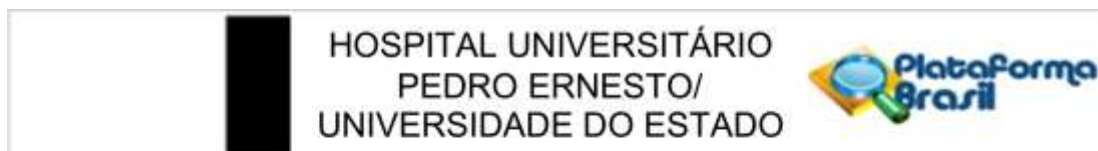
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2866-8253

**Fax:** (21)2264-0853

**E-mail:** cep-hupe@uerj.br

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Avaliar o efeito da dose cumulativa de difosfato de cloroquina e/ou hidroxicloroquina na promoção da retinopatia tóxica através do exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral SD-OCT. Objetivo Secundário: 1. Avaliar a prevalência de retinopatia tóxica em pacientes com LE e AR em uso de difosfato de cloroquina e/ou hidroxicloroquina por um período igual ou superior a um ano através do exame tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT). 2. Avaliar a anatomia macular pelo exame SD-OCT. 3. Correlacionar os achados fundoscópicos e imagens obtidas com o exame de SD-OCT nestes mesmos pacientes.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Exame de sangue: desconforto no local da coleta do sangue, com risco de sangramento e formação de hematoma no local. Regride espontaneamente. Exame de urina: o exame do tipo EAS é coletado do jato médio da 1ª urina da manhã. Não há risco na coleta de ambas as amostras de urina. Exame oftalmológico clínico: Será realizado exame para avaliar a qualidade da visão de letras, números e cores. Na sequencia, será pingado um colírio midriático, na dose de 3 gotas com intervalo de 10 minutos. Acarreta em visão turva temporária. A visão retorna ao normal após 03 horas. Exame oftalmológico especializado: Exame de tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD-OCT). O Exame não emite radiações e pode ser realizado em qualquer idade. Não provoca desconforto visual e não fornece riscos à saúde. Benefícios: O SD-OCT é um exame que proporciona o estudo da anatomia retiniana fornecendo imagens com alta resolução, o que permite avaliar com precisão todas as camadas da retina e a coróide. A detecção precoce de alterações estruturais, antecedendo os sintomas visuais, é fundamental, uma vez a conduta será a interrupção da medicação.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Aprovado

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termo bem estruturado, de fácil compreensão.

**Recomendações:****Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Estudo aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

**Bairro:** Vila Isabel

**CEP:** 20.551-030

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2868-8253

**Fax:** (21)2264-0853

**E-mail:** cep-hupe@uerj.br



**Considerações Finais a critério do CEP:**

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
3. O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 17 de Outubro de 2012

---

**Assinador por:**  
**WILLE OIGMAN**  
**(Coordenador)**



**ANEXO B - Comprovação de submissão do 1º artigo científico**

| Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

## Submission Confirmation

[Print](#)

---

**Thank you for your submission**

---

**Submitted to**

Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

**Manuscript ID**

ABO-2016-0105

**Title**

Toxic retinopathy evaluation by antimalaric medications with Spectral Domain Optical Coherence Tomography

**Authors**

Cabral, Renata

Carneiro, Suelli

**Date Submitted**

09-Apr-2016

---

---

[Author Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2015. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc. ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

## ANEXO C - Comprovação de submissão do 2º artigo científico

Renata Souza <renatatsouza@gmail.com>

---

### Submission Confirmation

1 mensagem

---

**Brazilian Journal of Rheumatology** <rbreumatol@terra.com.br>  
Para: renatatsouza@gmail.com

4 de maio de 2016 22:33

Dear Dr. Renata Tavares de Souza cabral,

We have received your article "Opinião dos pacientes em uso de antimaláricos no tratamento do Lúpus Eritematoso (LE) e da Artrite Reumatóide (AR)" for consideration for publication in Brazilian Journal of Rheumatology.

Your manuscript will be given a reference number once an editor has been assigned.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/bjr/>

2. Enter these login details:

Your username is: [renatatsouza@gmail.com](mailto:renatatsouza@gmail.com)

If you can't remember your password please click the "Send Password" link on the Login page.

3. Click [Author Login]

This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System  
Brazilian Journal of Rheumatology

\*\*\*\*\*

Please note that the editorial process varies considerably from journal to journal. To view a sample editorial process, please click here:

[http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample\\_editorial\\_process.pdf](http://ees.elsevier.com/eeshelp/sample_editorial_process.pdf)

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.