

Alterações oculares no lupus eritematoso sistêmico

Ocular abnormalities in systemic lupus erythematosus

Lindalva Evangelista Mendes
João Orlando Ribeiro Gonçalves
Vital Paulino Costa
Rubens Belfort Jr.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência das alterações oculares, analisar estas alterações associadas a atividade da doença e drogas utilizadas para tratamento, e analisar a repercussão do Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e das drogas na perimetria estática computadorizada com estímulos vermelho e azul.

Métodos: Sessenta e oito pacientes portadores de LES foram submetidos a exame oftalmológico, testes para pesquisa de olho seco e perimetria estática dos 10 graus centrais com estímulos vermelho e azul. O grupo de estudo foi dividido em dois subgrupos: os pacientes que usavam cloroquina ($n = 53$) e os que não usaram cloroquina ($n = 15$). Foi formado um grupo controle pareado por idade com 68 pessoas voluntárias para estudo comparativo dos limiares de sensibilidade da perimetria estática com estímulos vermelho e azul.

Resultados: As alterações oculares mais significativas incluíram olho seco (36,7%), desepitelização corneana do terço inferior (26,4%), catarata subcapsular posterior (35,3%) e alterações do EPR na mácula (10,3%). A sensibilidade ao azul foi maior que ao vermelho, em todos os grupos e os limiares de sensibilidade ao vermelho e azul foram significativamente menores no grupo com LES em relação ao grupo controle, independente do uso de cloroquina. O uso de cloroquina e o tempo de uso, não interferiram na sensibilidade aos estímulos vermelho ou azul. Não houve diferença entre os limiares de sensibilidade do grupo que usou cloroquina em relação ao grupo que não usou essa medicação, seja com estímulo vermelho ou com estímulo azul.

Conclusões: O olho seco é a manifestação ocular mais freqüente encontrada no LES. O uso de cloroquina não demonstrou ser responsável pela queda do limiar de sensibilidade nos pacientes com LES. É possível que o próprio LES seja responsável pela redução dos limiares, acometendo diretamente os foto receptores.

Palavras-chave: Lupus eritematoso sistêmico; Cloroquina; Campo visual macular; Olho seco.

INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, multisistêmica, de etiologia desconhecida, tendo como mecanismo patogênético mais importante os depósitos de imunocomplexos ao nível da parede vascular, que levam à ativação do complemento, resultando em inflamação e vasculite¹.

As alterações de fundo de olho associadas ao LES são hemorragias superficiais, exsudatos algodonosos e edema do disco óptico². Os achados do segmento anterior incluem conjuntivite, ceratite seca, ceratite epitelial punctata, infiltração estromal, vascularização corneana, episclerite e uveíte.

Estudo realizado no Hospital Universitário de Brasília para apresentação de tese de mestrado, na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. O resumo foi apresentado como tema livre no XIX Congresso Brasileiro de Oftalmologia, em Goiânia, setembro/1997.

Endereço para correspondência: SEPS 714 / 914, Cj. E, S/ 327, Ed. Talento. Brasília (DF) CEP 70390-145. e-mail: leslem@rudah.com.br

As alterações retinianas induzidas pela cloroquina são caracterizadas por perda do reflexo foveal e pigmentação diminuída na área macular. No quadro de maculopatia confirmada, observa-se hiperpigmentação na fóvea, cercada por zona anular de hipopigmentação, entremeada de migração pigmentar, dando o aspecto clássico de "olho de boi"^{5,6}. Os danos da retina estão diretamente relacionados com o tempo e dosagem da droga ingerida⁴. A excreção da cloroquina foi detectada até 5 anos após a última dose ter sido ingerida⁷.

Este trabalho tem como objetivo estudar a freqüência de alterações oculares, incluindo as alterações causadas pelo uso de cloroquina, em pacientes portadores de LES; analisar a repercussão do LES e de sua atividade na perimetria computadorizada com estímulos vermelho e azul; analisar a influência do uso de cloroquina pelos pacientes com LES na perimetria computadorizada com estímulos vermelho e azul; e comparar os resultados da perimetria computadorizada com estímulos vermelho e azul em indivíduos normais com os resultados dos pacientes com LES.

PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Foram examinados 68 pacientes (136 olhos) portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico, encaminhados à pesquisadora, pelo Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) no período de março/1994 a outubro/1995.

Foi realizado exame oftalmológico completo, avaliação perimétrica estática e os testes para avaliação da "ceratoconjuntivite sicca".

O agente antimarial utilizado de rotina no HUB é o difosfato de cloroquina, comprimidos de 150 miligramas, sendo que a dose variou de 2,5 a 3,5 mg/Kg/dia. Foram pesquisados a dosagem e o tempo de uso da cloroquina para cada paciente.

Para a avaliação Perimétrica Estática Computadorizada, o programa utilizado foi o limiar macular cromático "10.2" (69 pontos pesquisados entre os 10 graus centrais, com densidade de 2 graus) com iluminação do fundo da cúpula 31,5 apostilb e estímulo III, para o olho direito com correção para perto. Nos pacientes com acuidade visual < 20/100 no olho direito, avaliou-se o olho esquerdo. Quando os dois olhos tinham acuidade visual < 20/100, considerou-se o olho direito. O exame foi realizado em duas etapas: estímulo vermelho e estímulo azul com duração de 0,4 segundos com intervalo entre cada estímulo de 1 segundo.

Para melhor avaliação do campo visual, foi criado um GRUPO CONTROLE com número, sexo e idade semelhantes aos pacientes portadores de LES. Para estudar os efeitos da cloroquina na perimetria computadorizada, os pacientes com LES foram estratificados em dois grupos, os que usavam e os que não usavam cloroquina.

Os seguintes testes foram realizados para pesquisa de ceratoconjuntivite sicca: a) teste de Schirmer I, estabeleceu-se como positivo a medida inferior a 5 milímetros; b) teste de

Rosa Bengala com solução a 1%, positivos: II - coloração do limbo e da conjuntiva bulbar, e III - coloração da conjuntiva bulbar e córnea além do limbo; c) teste de Tempo de Rompimento do Filme Lacrimal (BUT = "break-up time") com fluoresceína a 2% - foi considerado positivo o valor até 10 segundos. O diagnóstico de Olho Seco foi estabelecido quando 2 destes exames foram positivos⁸.

RESULTADOS

Foram examinados 68 pacientes (136 olhos) entre março/1994 a outubro/1995, todos portadores de LES. Dos 68 pacientes, 64 (94,1%) eram mulheres e quatro (5,8%) homens. A média de idade dos pacientes foi de $36,4 \pm 11,7$ anos, variando entre 15 e 65 anos.

Pálpebras - As alterações palpebrais observadas em 21 (30,8%) pacientes foram: blefarite (2,9%), dermatite escamosa (13,2%) e alterações pigmentares (25%).

Pesquisa de Olho Seco

Um dos pacientes se recusou a fazer os teste de Rosa Bengala e BUT.

Dos 68 pacientes estudados, foram diagnosticados 25 (36,7%) com a síndrome do Olho Seco.

Encontraram-se com BUT positivos (de zero a 10 segundos) 32 (47,7%) olhos direitos e 38 (56,7%) olhos esquerdos (Tabela 1); com teste de Schirmer I positivos (zero a 5 mm) 12 (17,6%) olhos direitos e 10 (14,7%) olhos esquerdos (Tabela 2); e com teste de Rosa Bengala positivos (II e III) 14 (20,9%) olhos direitos e 24 (35,8%) olhos esquerdos (Tabela 3). Foram computados os pacientes que apresentaram olhos com pelo menos dois testes positivos. Desta correlação encontraram-se 11 pacientes que apresentaram olhos com BUT e Schirmer positivos; 13 pacientes apresentaram olhos com BUT e Rosa Bengala positivos; e 1 (um) paciente revelou Schirmer e Rosa Bengala positivos.

Tabela 1. BUT

BUT	Olho Direito		Olho Esquerdo	
	Nº	%	Nº	%
0 a 10	32	47,7	38	56,7
11 a 20	26	38,8	22	32,8
> 20	9	13,4	7	10,4
Total	67	100,0	67	100,0

Tabela 2. Schirmer I

Schirmer I	Olho Direito		Olho Esquerdo	
	Nº	%	Nº	%
0 a 5	12	17,6	10	14,7
6 a 10	8	11,7	15	22,0
11 a 35	48	70,5	43	63,2
Total	68	100,0	68	100,0

Tabela 3. Rosa Bengala

Rosa Bengala	Olho Direito		Olho Esquerdo	
	Nº	%	Nº	%
0	16	23,8	15	22,3
I	37	55,2	28	41,7
II	10	14,9	15	22,3
III	4	5,9	9	13,4
Total	67	100,0	67	100,0

Dos 25 olhos com Olho Seco, 11 tinham presença de folículos na conjuntiva; oito apresentaram hiperemia; 18 tinham secreção mucóide; 21 apresentaram desepitelização do setor inferior da córnea; cinco, infiltrados subepiteliais; dois, edema estromal; oito, ceratite intersticial.

Conjuntiva - Observou-se a presença de folículos em 28 olhos; hiperemia difusa da conjuntiva em 16 olhos; e secreção mucóide em 33 olhos.

Córnea - A biomicroscopia da córnea mostrou dois olhos com edema estromal; 36 olhos com desepitelização no terço inferior; nove com infiltrados subepiteliais; oito com ceratite intersticial.

Cristalino - A biomicroscopia do cristalino revelou 48 olhos com opacificação subcapsular posterior e 13 olhos com opacificação do núcleo.

Retina - Mácula - Entre as alterações maculares, observaram-se 14 olhos com rarefação do EPR, nove olhos com microdrusas e dois olhos com membrana epiretiniana. A lesão clássica "olho de boi" produzida na mácula pelo uso de cloroquina não foi encontrada em nenhum caso. O cruzamento entre a incidência de rarefações do EPR na mácula (14 olhos) com o uso de cloroquina constatou que em 14 olhos com a referida alteração macular, 10 olhos foram de pacientes em uso de cloroquina.

Retina Extramacular - Dentre as alterações extramaculares, encontrou-se um olho com atrofia focal do EPR, da paciente de nº 64, a qual também apresentou atrofia óptica no mesmo olho. Outras alterações encontradas não estão relacionadas à doença ou à droga.

Disco Óptico - Pôde-se observar dois olhos com escavação $> 0,5$, dois olhos com edema inflamatório do disco óptico e um caso de atrofia óptica.

Perimetria Computadorizada - Os resultados da perimetria computadorizada com estímulos vermelho e azul, programa 10.2. Foram pesquisados 69 pontos entre os 10º centrais. Calcularam-se as médias das limiares de sensibilidade nos 69 pontos e nos 5 pontos centrais.

A média de idade dos pacientes do grupo controle ($36,9 \pm 10,7$ anos, com variação de 16 a 62 anos), não difere estatisticamente da média no grupo de estudo ($36,1 \pm 11,5$ anos, com variação de 16 a 65 anos). O grupo de estudo foi dividido em dois subgrupos, os que usavam cloroquina ($n = 15$) e os que não usavam ($n = 53$). As médias das idades dos subgrupos foram semelhantes, 35,4 anos no grupo com cloroquina e 38,3

anos no grupo sem cloroquina. O tempo médio de uso de cloroquina foi 2,0 anos, variando de cinco dias a dez anos.

A média dos limiares de sensibilidade nos 69 pontos pesquisados com estímulo vermelho foi significativamente menor no grupo de estudo ($31,1 \pm 2,8$ dB) em relação ao grupo controle ($32,8 \pm 2,2$ dB) ($p < 0,0001$).

A média dos limiares de sensibilidade nos cinco pontos centrais pesquisados com estímulo vermelho foi significativamente menor no grupo de estudo ($32,4 \pm 3,2$ dB) em relação ao grupo controle ($34,6 \pm 2,5$ dB) ($p < 0,0001$).

A média dos limiares de sensibilidade nos 69 pontos pesquisados com estímulo azul foi significativamente menor no grupo de estudo ($39,9 \pm 3,3$ dB) em relação ao grupo controle ($42,2 \pm 2,8$ dB) ($p < 0,0001$).

A média dos limiares de sensibilidade nos cinco pontos centrais pesquisados com estímulo azul foi significativamente menor no grupo de estudo ($40,2 \pm 3,5$ dB) em relação ao grupo controle ($42,2 \pm 2,6$ dB) ($p < 0,0001$).

A comparação da média dos limiares entre o grupo controle e os subgrupos de estudo (com e sem uso de cloroquina) mostrou que a média do grupo controle foi significativamente maior que a média dos subgrupos de estudo ($p < 0,05$) que não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos de estudo nas quatro análises realizadas: vermelho 69 e 5; azul 69 e 5.

A comparação da média dos limiares entre as cores vermelha e azul dentro do grupo controle e dos dois subgrupos de estudo, com 69 e 5 pontos pesquisados, mostrou que a média dos limiares de sensibilidade à cor azul foi superior aos limiares à cor vermelha nos três grupos, para as duas medidas ($p < 0,05$).

O estudo das correlações entre o tempo de uso de cloroquina e os limiares das cores vermelha e azul com 69 e 5 pontos pesquisados foi realizado através da correlação linear de Pearson. Mostrou-se que o tempo de uso desta droga não interferiu nos limiares de sensibilidade às cores pesquisadas ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Atribuiu-se a presença de catarata subcapsular posterior ao uso de prednisona, droga utilizada por 59 (86,76%) dos pacientes estudados. A catarata subcapsular posterior já foi descrita na literatura por vários autores, tais como, Bernstein³.

A presença de olho seco entre os pacientes com LES foi bastante significativa (36,76%). Não encontramos nenhum relato da freqüência de olho seco no LES. Alguns autores citam a presença de ceratoconjuntivite sicca como uma complicação da doença².

As alterações de conjuntiva (secreção mucóide - 33 olhos, folículos - 28 olhos) e córnea (desepitelização no terço inferior da córnea - 36 olhos, ceratite - oito olhos) são características dos sinais de olho seco e blefarite.

As alterações palpebrais (30,8%) estão relacionadas à presença da lesão malar que ocorre devido a uma reação cutânea de fotossensibilidade, conhecida como "asa de borboleta".

O único caso de atrofia óptica apresentou pressão intraocular de 13 mmHg em AO, história de hemorragia retiniana antiga no OD concomitante ao diagnóstico de LES (oito anos antes do dia do exame). A paciente também apresentava hipertensão arterial, possivelmente secundária ao LES. Acreditamos que a lesão óptica possa ser atribuída ao lupus. Há casos descritos na literatura da associação de neuropatia óptica no LES, mesmo com a doença sem atividade¹⁰.

Não podemos afirmar que o cruzamento entre a incidência de rarefações do EPR na mácula (14 olhos) e o uso de cloroquina (10 olhos) seja uma relação estatisticamente significativa, porém podemos atribuir que as alterações do EPR da mácula destes 10 olhos sejam causadas pelo uso de cloroquina.

Há um esforço constante dos clínicos para encontrar um meio para diagnosticar precocemente a retinopatia por cloroquina, uma vez que esta condição pode ser revertida nos estágios iniciais. O uso de cloroquina e seus derivados tem se tornado mais frequente, por isto, o diagnóstico precoce da maculopatia é imperativo para prevenção de cegueira e proteção médica legal para o oftalmologista.

Nossa proposta foi avaliar a perimetria com estímulos coloridos como uma opção de método de avaliação da toxicidade por cloroquina. Utilizamos a perimetria estática, onde os limiares de sensibilidade de uma região são determinados ponto a ponto¹¹. A avaliação perimétrica computadorizada já foi proposta por alguns autores^{9,5,4}, porém os testes estão em investigação.

É difícil justificar o porque da sensibilidade ao azul ser maior que a sensibilidade ao vermelho, em todos os grupos estudados, mesmo nos indivíduos normais. Como o exame com estímulos azuis sempre se realizou após o exame com estímulo vermelho, é possível que o efeito aprendizado tenha contribuído para elevar os limiares de sensibilidade ao azul. Uma explicação pode ser o fato do exame ter sido realizado em sala escura, quando a sensibilidade periférica é maior e somente o azul pode ser distinguido¹².

O grupo de pacientes com LES que usaram cloroquina e o grupo dos que não usaram apresentaram, indistintamente, diminuição da sensibilidade ao azul e vermelho em relação ao grupo controle. Além disso, não houve associação entre o tempo de uso de cloroquina e os limiares de sensibilidade. Baseado nesses achados, é possível que o próprio LES possa determinar alterações na função de fotoreceptores, resultando em uma diminuição de sensibilidade aos estímulos vermelho e azul.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the prevalence of ocular abnormalities, to analyze the association between these changes and the use of chloroquine, and to determine the repercussion of Systemic

Lupus Erythematosus (SLE) and chloroquine in automated static perimetry with red and blue stimuli.

Methods: Sixty-eight patients with SLE underwent a complete ophthalmological examination, including tests to investigate the presence of "dry eye", and static perimetry of the central 10 degrees with red and blue stimuli. Patients with SLE were divided in two subgroups: those who were using chloroquine (n = 53) and those who were not (n = 15). An age-matched control group consisting of 68 normal volunteers was selected to allow a comparison between the thresholds in automated perimetry.

Results: The most significant ocular findings included "dry eye" (36.7%), inferior corneal erosions (26.4%), subcapsular cataract (35.3%), and epithelial pigment changes in the macular area (10.3%). The sensitivity to the blue stimulus was higher than to the red stimulus in all groups. The thresholds to both red and blue stimuli were significantly lower in patients with SLE than in the control group, regardless of the use of chloroquine. The drug was not found to be responsible for the decrease in sensitivities to red and blue stimuli in patients with SLE.

Conclusions: The "dry eye" is the most frequent ocular manifestation of the SLE. It is possible that SLE might be responsible for the threshold reduction, possibly through a direct effect on photoreceptors.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus; Chloroquine; Macular visual field; Dry eye.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall S, Buettner H, Luthra HS. Occlusive retinal vascular disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1984;11:846-9.
2. Williams B, Hull DS. Lupus erythematosus keratoconjuntivitis. *Southern Medical Journal* 1986;79:631-2.
3. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimarial therapy. *The American Journal of Medicine* July 18, 1983;75:25-34.
4. Carr RE, Gouras P, Gunkel RD. Chloroquine retinopathy: early detection by retinal threshold test. *Arch Ophthalmol* 1966;75:171-8.
5. Sammartino JP, Soll DB. Ocular toxicity of systemic drugs. *Am Fam Physician* 1985;31:226-9.
6. Bonomo PP, Cunha SL. *Doenças da mácula*. São Paulo, Roca, 1993.
7. Portnoy JZ, Callen JP. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hydroxychloroquine therapy. *Int J Dermatol* 1983;22:273-8.
8. Mendes LE, Santos PM, Santos RCR, Parente SP, Gonçalves JOR, Belfort Jr. R. Olho seco em pessoas com idade superior a 40 anos selecionadas em três cidades brasileiras. *Arq Bras Oftalmol* 1995;58:10-5.
9. Easterbrook M. Screening for antimarial toxicity - Editorial. *Can J Ophthalmol* 1993a;28:51-2.
10. Jabs DA, Miller NR, Newman SA, Johnson MA, Stevens MB. Optic Neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986b;104:564-8.
11. Costa VP. *Perimetria Computadorizada: um guia básico de interpretação*. Rio de Janeiro, Rio Med Livros, 1995;5.
12. Bülow N. The resonator theory of colour vision. *Churchill Livingstone* 1992;37:63-126.