

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

SAULO WATANABE COSTA

AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA SENSIBILIDADE VISUAL TEMPORAL DE  
PACIENTES EM TERAPIA COM ANTIMALÁRICOS

Belém  
2017

SAULO WATANABE COSTA

AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA SENSIBILIDADE VISUAL TEMPORAL DE  
PACIENTES EM TERAPIA COM ANTIMALÁRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para obtenção do grau em  
Medicina pela Universidade Federal do  
Pará.

Orientador: Prof. Anderson Raiol  
Rodrigues.

Belém  
2017

SAULO WATANABE COSTA

AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA SENSIBILIDADE VISUAL TEMPORAL DE  
PACIENTES EM TERAPIA COM ANTIMALÁRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para a obtenção do grau em  
Medicina pela Universidade Federal do Pará.

**Banca examinadora:**

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Anderson Raiol Rodrigues

\_\_\_\_\_

Avaliador(a) 1

\_\_\_\_\_

Avaliador(a) 2

**Aprovado em:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

## RESUMO

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar psicofisicamente a sensibilidade visual temporal de pacientes em terapia com antimaláricos por meio da comparação de um grupo controle e um grupo de pacientes em terapia com cloroquina e hidroxicloroquina. Trata-se de um estudo observacional-analítico, do tipo transversal controlado. Foram realizados testes com 26 sujeitos controles e 14 pacientes tratados com antimaláricos. Os testes basearam-se em dois estímulos (um estímulo de referência e outro estímulo teste) que foram apresentados simultaneamente. A estimulação de referência foi composta por um estímulo circular central e por um estímulo anular periférico, ambos espacialmente homogêneos. A luminância de ambos os estímulos central e periférico foi senoidalmente modulada em frequência temporal de 3 Hz. As medidas da oscilação temporal, percebida no centro do estímulo de referência, foram repetidas em 2 diferenças de fase ( $0^\circ$  e  $180^\circ$ ) de modulação empregadas entre os estímulos central e periférico de referência. O centro e a periferia do estímulo de referência puderam ser apresentados em condições monóptica e dicóptica, avaliando a resposta do componente cortical e subcortical dessas interações. O contraste do estímulo teste foi ajustado pelo sujeito testado até a percepção da oscilação temporal no estímulo teste e no estímulo central de referência ser considerada como iguais pelo sujeito. Os dados foram analisados no programa de análise estatística R 3.3.2., sendo organizados em média e desvio padrão. Os resultados revelaram que a utilização de métodos psicofísicos foi eficiente enquanto quantificador não invasivo dos mecanismos da neurofisiologia visual. Os componentes monóptico e dicóptico expuseram similaridade das respostas corticais e subcorticais ao estímulo. A capacidade de percepção de contraste em configuração de contra-fase ( $180^\circ$ ) foi mais evidente na maioria dos indivíduos submetidos ao teste. A média de percepção de contraste do grupo de pacientes se comportou sempre superior à média do grupo controle, predizendo uma possível retinopatia medicamentosa precoce.

**Palavras-chave:** Psicofísica. Antimaláricos. Retina. Interações centro-periféricas.

## **ABSTRACT**

The main objective of this study was to evaluate the temporal visual sensitivity of patients on antimalarial therapy by comparing a control group and a group of patients on therapy with chloroquine and hydroxychloroquine. It is an observational-analytical, controlled cross-sectional study. Tests were performed with 26 control subjects and 14 patients on antimalarial therapy. The tests were based on two stimuli (one reference stimulus and another test stimulus) that were presented simultaneously. The reference stimulation was composed of a central circular stimulus and a peripheral annular stimulus, both spatially homogeneous. The luminance of both the central and peripheral stimuli was sinusoidal modulated at a 3 Hz time frequency. The temporal oscillation measurements, noticed at the center of the reference stimulus, were repeated in 2 different phases (0 ° and 180 °) of modulation shown between central and peripheral reference stimuli. The center and periphery of the reference stimulus could be presented under monoptic and dichoptic conditions, evaluating the cortical and subcortical component response of these interactions. The tested person adjusted the contrast of the test stimulus until both the perception of temporal oscillation in the test stimulus and the central reference stimulus were considered as equal by the person. The data were analyzed in the statistical analysis program R 3.3.2., and has been organized in mean and standard deviation. The results revealed that the use of psychophysical methods was efficient as a noninvasive quantifier of the mechanisms of visual neurophysiology. The monoptic and dichoptic components exposed similar cortical and subcortical responses to the stimulus. The ability of contrast perception in the counter-phase (180 °) configuration was most evident in the majority of the people submitted to the test. The average values of contrast perception in the group of patients was always established in higher values if compared to the control group, predicting possible early drug retinopathy.

**Keywords:** Psychophysics. Antimalarials. Retina. Center-peripheral interactions.

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
1.2 OBJETIVOS	7
1.2.1 Objetivo geral	7
1.2.2 Objetivos específico	8
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>9</b>
2.1.DROGAS ANTIMALÁRICAS E A RETINOPATIA	9
2.2.ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES EM USO DE ANTIMALÁRICOS	12
2.3. TESTES PSICOFÍSICOS VISUAIS	16
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODO</b>	<b>19</b>
3.1. MODELO DE ESTUDO	19
3.2. LOCAL DE ESTUDO	19
3.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO	19
3.4.ESTÍMULOS VISUAIS	20
3.5.PROCEDIMENTOS	21
3.6.ASPECTOS ÉTICOS	23
3.7. ANÁLISE DOS DADOS	24
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>

## **REFERÊNCIAS**

## **APÊNDICES**

## 1. INTRODUÇÃO

Assim como a maioria dos seres vivos, o ser humano também se caracteriza como um conjunto de células organizadas em uma série de estruturas anatômicas, formando órgãos, sistemas e, finalmente, um corpo. Contudo, para tanta especificidade contida em muitas das suas capacidades, como o sentido da visão, o corpo humano necessita mais que uma simples organização a níveis celulares, chegando a possuir diversificados perfis fisiológicos (PEIXOTO, 2002). Na retina, por exemplo, existem células fotorreceptoras, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares, as quais todas, interconectadas, atuam por meio de campos receptivos centrais e periféricos, sendo esses campos responsivos de forma antagônica. Desse modo, uma simples estimulação do centro ou da periferia desses campos receptivos pode alterar a resposta fisiológica dessas células (TOSSATO, 2005).

Atualmente, é reconhecido que em uma cena iluminada, onde se admitem várias informações visuais, a retina se comporta como um processador de sinais eletromagnéticos oriundos das interações centro-periféricas das células, transformando as variadas informações em sinais químicos de saída sináptica, caracterizados como potenciais de ação. Essas saídas sinápticas iniciam uma sequência de eventos de circuitaria celular posterior, sendo projetadas por vias paralelas ao longo do trato visual, alcançando o córtex (FIELD et al., 2007). Essa singular organização celular até o córtex deixa claro a existência de mecanismos fisiológicos subcorticais – englobando as células retinianas, vias paralelas de processamento, núcleo geniculado lateral do tálamo – e corticais, envolvendo o córtex visual primário (área V1) (COSTA, 2014).

Dada a organização morfofuncional do sistema visual, há muito têm sido utilizados exames visuais invasivos e não invasivos, seja de modo experimental ou na clínica neurooftalmológica, para o estudo das alterações visuais decorrentes de processos patológicos sistêmicos ou focalizados, uso de fármacos, etc., ou puramente para a caracterização e melhor compreensão da fisiologia visual.

No tocante a este assunto, novos métodos de avaliação visual têm sido propostos para a detecção de alterações de percepção, precocemente ao aparecimento de achados clínicos de perdas visuais, as quais, algumas vezes, não são detectadas *a priori* a partir dos exames de rotina oftalmológica (KLEJNBERG; MORAES, 2006).

Apesar dos achados encontrados na literatura versando sobre perdas visuais devido ao uso de diversos medicamentos e em outros tratamentos clínicos, ainda não existem métodos neurooftalmológicos eficazes em detectar evidências de injúria retiniana antes do desenvolvimento de alterações irreversíveis nos pacientes que fazem uso terapêutico de cloroquina e de seus derivados como antirreumáticos ou antimaláricos (SIVARAJ et al., 2007).

Embora haja recomendações para a avaliação e seguimento destes pacientes, como as da Academia Americana de Oftalmologia, na prática clínica há uma ausência de critérios uniformes para estabelecer o diagnóstico de retinopatia por uso desta droga (LACAVA, 2010). A adoção de métodos rápidos e não invasivos de avaliação visual se faz necessária devido a dificuldade de acompanhamentos destes pacientes, principalmente nos serviços de saúde pública e pela ausência de critérios locais de diagnóstico.

Este projeto mostra-se relevante pela necessidade de determinação de parâmetros de controle para a avaliação futura de pacientes por meio de uma variante do método psicofísico proposto por Teixeira *et al.* (2011), cuja a técnica tem como base a medida de finas interações celulares subcorticais (retinianas) e corticais, moduladoras da percepção de sinais visuais.

## 1.2. OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Avaliar psicofisicamente a sensibilidade visual temporal de pacientes em terapia com antimaláricos.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Mensurar psicofisicamente as interações centro-periféricas moduladoras da sensibilidade visual temporal de sujeitos controles com visão normal em diferentes condições de estimulação visual, definidas em frequência temporal e em fase de oscilação;
- Mensurar psicofisicamente as interações centro-periféricas moduladoras da sensibilidade visual temporal de sujeitos em terapia com antimaláricos, sem queixas oftalmológicas, em diferentes condições de estimulação visual, definidas em frequência temporal e em fase de oscilação;
- Avaliar se há diferença entre o grupo controle e os paciente quanto a sensibilidade visual-temporal, que possa indicar alterações visuais precoces devido ao uso de antimaláricos.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DROGAS ANTIMALÁRICAS E A RETINOPATIA

O difosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina são compostos aromáticos das 4-aminoquinolinas, introduzido primordialmente contra a infecção eritrocitária pelo *Plasmodium falciparum* no tratamento clínico da malária por conta da sua capacidade de interferir no DNA e nos vacúolos digestíveis do parasita. A partir da década de 50, essas drogas se mostraram igualmente eficazes no tratamento de doenças reumáticas, tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, lúpus discoide e sarcoidose, grande parte devido as suas propriedades imunossupressoras, como a inibição do fator reumatoide na fase aguda da inflamação, e também por prevenirem eventos trombóticos e perda de massa óssea (LACAVA, 2010; RUIZ 2008). Estudos mais recentes mostram um caminho promissor desses medicamentos na oncologia, agindo também como inibidores da via de autofagia celular (YUSUF, 2017).

Ainda que os mecanismos de ação da cloroquina e hidroxicloroquina possuam similaridades, a cloroquina atualmente é usada com menor frequência devido a sua maior capacidade de causar toxicidade (CAIROLI; TANG, 2012; CHEN, 2015). Ao decorrer das últimas décadas, observou-se um aumento do uso da hidroxicloroquina em detrimento de outros medicamentos imunossupressores por conta dos benefícios que a droga apresenta. A hidroxicloroquina apresenta um perfil favoravelmente seguro dentro do organismo, sendo considerados raros os casos de complicações sistêmicas, como insuficiência hepática e renal. Além disso, a hidroxicloroquina é uma das poucas drogas seguras durante a gravidez, apresentando efeitos cardioprotetores e hipolipemiante (LEROUX et al., 2015).

As drogas são absorvidas pelo trato gastrointestinal, sendo o equilíbrio dos níveis plasmáticos encontrado com quatro semanas de uso da cloroquina e com seis meses para a hidroxicloroquina, tendo a sua meia-vida aumentada proporcionalmente à dose (WALLACE, 1994).

Ambas as drogas tendem a se acumular em tecidos como fígado, baço, pulmões e rins. Nos olhos, pode se depositar em todos os tecidos com melanina, causando alterações na íris, coróide e principalmente no epitélio pigmentado da retina (CARDOSO, 2000). A eliminação é feita lentamente pelos rins durante 3 a 6 meses, embora hajam relatos de achados de traços de cloroquina no plasma, eritrócitos e urina em indivíduos com retinopatia mesmo após cinco anos de interrupção da droga (GOUVEA et al., 2007).

Destaca-se que a deposição em órgãos como o fígado e os rins, e subsequente citotoxicidade dos mesmos, pode agravar os casos, uma vez que os órgãos são fundamentais na metabolização da droga (CARDOSO, 2000). A cloroquina e a hidroxicloroquina não se depositam em tecidos lipídicos, conseqüentemente, nos obesos, a dose segura desses medicamentos será menor, ou seja, deverá ser levada em conta a retenção do medicamento só nos tecidos magros (LACAVA, 2010).

O mecanismo de patogênese da retinopatia ainda não está totalmente esclarecido, contudo, observa-se que os antimaláricos apresentam afinidade pelas estruturas pigmentadas do olho, concentrando-se na coróide e no epitélio pigmentado da retina (CARDOSO, 2000). Além disso, sabe-se que a cloroquina é um agente lisossomotrópico o qual aumenta o pH lisossomal por ser uma base fraca deprotonada, causando mudanças na atividade lisossomal, como o surgimento de vacúolos citoplasmáticos e o aumento da concentração de lipídios intracelulares, interferindo na via fagocítica intracelular, levando posteriormente a célula à necrose (YANG; CHEN, 2004).

Yang e Chen (2004) também constataram que no ponto de vista histopatológico retiniano, as características da toxicidade são: despigmentação do epitélio pigmentar, perda de cones e bastonetes e acúmulo de pigmentos sub-retiniano (fosfolípidos). Isso se desenvolve porque esses fármacos têm afinidade seletiva pela melanina, encontrada na coróide, no corpo ciliar e no epitélio pigmentar da retina. Nesses locais onde são depositados – continuamente mesmo após anos da interrupção do tratamento –, há uma alteração na membrana citoplasmática das células, repercutindo na diminuição

da espessura das camadas de fibras nervosas (HALLBERG; NAESER; ANDERSSON, 1994).

A microscopia eletrônica mostra evidência de dano das células ganglionares e da camada nuclear interna, uma vez que, essas drogas interferem no metabolismo do fosfolípidos, provavelmente devido a desarranjo dos lisossomos. A maior toxicidade da cloroquina se mostra porque ela também altera a barreira hematorretiniana (LACAVA, 2010).

As alterações mais iniciais são caracterizadas pela mobilização pigmentar macular e apagamento do reflexo foveolar (hiperpigmentação). Com o tempo, surge ao seu redor outra zona concêntrica de hipopigmentação, usualmente ovalada horizontalmente e mais extensa inferiormente, circundada por outra zona de hiperpigmentação. Isto resulta na clássica maculopatia em olho de boi (GOLDHARDT et al., 2002). Na fase precoce da retinopatia, encontra-se um escotoma pericentral sem a presença de alterações oftalmoscópicas. Em contraposição, na avançada há atrofia do epitélio pigmentar retiniano parafoveal com apagamento do reflexo foveolar (hiperpigmentação) (SHINJO et al., 2007).

Os sinais oculares macroscópicos de toxicidade incluem o depósito em espiral na córnea (córnea verticilata), poliose, diminuição da acomodação, paralisia dos músculos extraoculares, uveíte anterior, catarata subcapsular anterior e posterior, maculopatia em olho de boi (*bull's eye*), neurite óptica e atenuação dos vasos retinianos (LACAVA, 2010). A visão de cores também pode ser afetada pela cloroquina (SILVA, 2009).

O que se sabe sobre o padrão de evolução da maculopatia, na verdade, ilustra um conjunto de pesquisas realizadas em diferentes centros de pesquisa no mundo todo. Contudo, essa descrição generalizada ignora as particularidades epidemiológicas que a maculopatia apresenta. Pesquisas realizadas em centros europeus, por exemplo, constataram danos iniciais no padrão clássico paravoeal, enquanto pesquisas asiáticas mostraram danos iniciais distribuídos mais periféricamente, na região extramacular (MELLES et al.; LEE et al., 2015). As diferenças entre os padrões epidemiológicos da

evolução da maculopatia ainda tornam mais difícil a elaboração de um protocolo mundial de *screening* dessa maculopatia.

A Academia Americana de Oftalmologia (2016) estabeleceu que o fator de risco mais relevante na incidência da maculopatia é a dose diária administrada. Segundo a academia, os fatores de risco para desenvolvimento da maculopatia medicamentosa são: dosagem de cloroquina maior que 2,3 mg/kg/dia; dosagem de hidroxicloroquina maior que 5,0 mg/kg/dia; uso da droga por mais de 5 anos em paciente sem outros fatores de risco; uso concomitante de tamoxifeno; doença renal e/ou hepática concomitante; outras doenças maculares concomitantes; idade maior que 60 anos; e fatores genéticos. A academia alega também que tratamentos menores que 12 meses diminuem a taxa de incidência da maculopatia.

Os fatores de risco e de dose diária ainda se tornam mais relevantes, pois grande parte das doenças reumatológicas que demandam o uso de antimaláricos, tais como o lúpus eritematoso sistêmico, são diagnosticadas em adultos jovens, na faixa de 20 a 40 anos (RODRIGUES, 2017), prolongando o contato desses pacientes com os antimaláricos, os quais, em sua grande maioria, são administrados em doses maiores que a preconizada pela academia americana.

## 2. 2 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES EM USO DE ANTIMALÁRICOS

A relação entre a toxicidade dos fármacos antimaláricos e a patologia macular é analisada por protocolos diversos, englobando variados exames que avaliam a acuidade visual, a anatomia e a fisiologia visual. Embora haja recomendação de monitorização específica por parte das escolas estadunidense, canadense e do grupo britânico de oftalmologia (The Royal College of Ophthalmology), ainda há controvérsias entre os principais protocolos. Essa situação ainda é agravada pela presença de diferentes antimaláricos utilizados como terapia de primeira linha.

Na ausência de técnicas de imagem modernas, a retinopatia só é detectada em grande parte uma vez que os danos no epitélio pigmentado da retina já estão instalados, repercutindo com os sintomas associados.

Não existe ao certo um consenso quanto ao início do seguimento dos pacientes em terapia com antimaláricos. A academia britânica (2017) e a academia estadunidense (2016) preconizam um *screening* básico após um ano de terapia e um *screening* anual obrigatório após 5 anos de terapia com os antimaláricos.

O número de pacientes diagnosticados como tendo toxicidade à cloroquina e à hidroxicloroquina vai depender dos critérios diagnósticos. O exame oftalmológico deve ser completo com ênfase na biomicroscopia (avaliando córnea e cristalino) e na oftalmoscopia binocular indireta (retina). A academia britânica de oftalmologia (2017) também prioriza o diagnóstico obrigatório da retinopatia por meio de um teste subjetivo (campimetria de Humphrey 10-2) e um teste objetivo (tomografia de coerência óptica de domínio espectral ou autofluorescência de fundo).

Os padrões de varredura oftalmológica geralmente abordam o exame de campimetria de Humphrey 10-2, a tela de Amster, a retinografia, a angiofluoresceinografia, o anomaloscópio/visão de cores, a eletroretinografia multifocal, a tomografia de coerência óptica (OCT), a microperimetria e a autofluorescência de fundo (FAF) (RODRIGUEZ, 2012).

A campimetria computadorizada ou campo visual de Humphrey (10-2) é atualmente o exame que mais precocemente determina as alterações da toxicidade retiniana, sendo mais específico que a fundoscopia e a própria eletroretinografia (BISHARA et al., 1989). Ela evidencia escotomas em anel paracentral ou mesmo escotomas centrais e ceco-central, apontando e avaliando em notas a região retiniana atingida por meio de mapeamento em coordenadas. Embora a sua sensibilidade seja alta (91%), a campimetria não apresenta boa especificidade (58%) (EASTERBROOK et al., 1998).

Por sua vez, o teste da tela de Amsler é utilizado em casos mais característicos de escotomas paracentrais, representando as pré-maculopatias, sendo portanto um excelente teste de triagem auxiliar para o diagnóstico da toxicidade retiniana por antimaláricos (EASTERBROOK et al., 1998). O teste apresenta boa correlação com os achados da campimetria, se comparados.

Várias maculopatias apresentam similaridades fenotípicas com o perfil do olho de boi apresentado na intoxicação por cloroquina/hidroxicloroquina. Partindo desse princípio, a retinografia se apresenta com bom valor sensível para o *screening* das peculiaridades das alterações retinianas. Foram encontradas boas correlações entre a apresentação fenotípica da mácula pela retinografia e as encontradas na campimetria e tela de Amsler (EASTERBROOK et al., 1998). As alterações típicas e mais precoces da retinopatia por antimaláricos são evidenciadas na retinografia pela: perda do reflexo foveal, edema e presença de pigmentação pontilhada na mácula. Em um estágio intermediário, apresenta-se o padrão de hiperpigmentação foveal circundado por um anel despigmentado, e mais periféricamente apresenta-se outro anel hiperpigmentado. No estágio avançado da retinopatia, observa-se lesão foveal extensa, com hiperpigmentação granular na retina periférica acompanhada de hipopigmentação com aparência de espículas ósseas, estreitamento de arteríolas e palidez de disco óptico (FISHMAN, 1991). Achados normais também podem ser vistos em pacientes com escotomas paracentrais, repercutindo na baixa especificidade do exame de retinografia, embora o mesmo tenha alto valor para sensibilidade se atrelado ao exame de campimetria (BISHARA et al., 1989).

O exame de angiofluresceinografia não apresenta bom valor preditivo positivo na detecção de retinopatia precoce, sendo útil na maculopatia da intoxicação por antimaláricos somente em casos onde os achados fundoscópicos já se tornaram bem evidentes, como em casos de escotomas absolutos. À vista disso, a angiofluresceinografia está mais empregada em casos de pacientes idosos, atuando como um exame de auxílio quanto ao diagnóstico diferencial de degeneração relacionada à idade, afastando outros casos de maculopatias preexistentes daquelas por intoxicação por antimaláricos (EASTERBROOK, 1992). Esse está mais restrito à documentação dos estágios avançados da degeneração do epitélio pigmentar, discriminando os achados patognomônicos evidenciados em outros exames conjuntos (GONÇALVES, 1993).

O anomaloscópio tem se mostrado útil no *screening* da maculopatia em olho de boi, posto que os pacientes que apresentam escotomas absolutos

também apresentam dificuldades quanto a visão de cores. Contudo, o acompanhamento precoce da maculopatia pelo anomaloscópio não é preconizada pelas principais academias médicas, uma vez que o exame só diagnostica alterações quando já presentes (NYLANDER, 1966). A primeira mudança da toxicidade retiniana ocorre com as cores azul-amarelo, enquanto que o defeito do verde-vermelho na sua maioria acomete em fases mais avançadas(JAEGER, 1977).

O eletrorretinograma multifocal tem ultimamente se mostrado mais promissor para avaliação precoce da maculopatia cloroquínica porque é potencialmente capaz de gerar respostas eletrorretinográficas locais através do polo posterior do olho, mapeando a distribuição do traçado do padrão em olho de boi da maculopatia (BISHARA, 1989). Pelo fato de não existir um mecanismo preciso do efeito da cloroquina e hidroxicloroquina sobre a retina, bem como seu gradiente de acúmulo, torna-se difícil prever quais parâmetros devem ser afetados em pacientes sem sinais clínicos de toxicidade, limitando a sensibilidade na detecção precoce da retinopatia pelo eletrorretinograma (GONÇALVES, 1993).

A tomografia de coerência óptica de domínio espectral se mostra como um excelente teste na visualização de perdas de camadas de fibras nervosas, resultando em atrofia das estruturas intrafoveais causadas por antimaláricos (como o apagamento da junção da camada interna e externa dos fotorreceptores no epitélio pigmentar retiniano) e extrafoveais, sendo muito utilizado como método de apoio em achados angiográficos e da campimetria (GOUVEIA, 2007; ARANA et al., 2010). Contudo, ainda faltam estudos que montem um protocolo eficaz para esse teste quanto a detecção precoce da maculopatia por antimaláricos (BICCAS, 2009).

A microperimetria é um exame estruturado para a avaliação da sensibilidade macular, com rigorosa localização dos estímulos e compensação automática (na ordem dos milissegundos) para micro-perdas de fixação, através de sistema de *eye-tracking* e câmara de infra-vermelhos (SPRINGER, 2005). Esse método se torna útil na medida em que ele consegue avaliar a sensibilidade de pequenas áreas maculares e extra maculares antes mesmo

da sintomatologia se tornar perceptível (FRANCA, 2010). Contudo, assim como o OCT, ainda não existem protocolos de *follow-up* padronizados para a utilização desse método no rastreio precoce da maculopatia por antimaláricos.

Estudos com a utilização de autofluorescência de fundo (FAF) mostraram que a técnica detecta distúrbios do metabolismo do epitélio pigmentar retiniano em uma fase precoce de alteração retiniana em pacientes em uso de antimaláricos por longo tempo (SASIDHARAN, 2017), mostrando grande potencial como um futuro teste no protocolo de triagem de pacientes em uso de antimaláricos. As alterações são evidenciadas primeiramente com aumento da fluorescência na região do anel paracentral, que progride com alargamento do anel e mais tardiamente com a perda do epitélio pigmentar em casos mais severos (KELLNER, 2006).

### 2.3 TESTES PSICOFÍSICOS VISUAIS:

Testes Psicofísicos são os principais métodos não invasivos atuais para examinar, qualificar e quantificar a visão. Baseiam-se em uma análise relacional de um estímulo físico luminoso e da sua correspondente resposta perceptual. Através dessas medidas, podem-se avaliar diversas funções visuais, como: a acuidade visual, o campo visual; a qualidade da visão; a detecção a luz e da cor, a variação da acuidade visual da visão distante e próxima, a visão monocular e a binocular e a qualidade visual da imagem, percepção de profundidade, percepção de contraste entre outras (KRONBAUER et al., 2008).

Para cada uma dessas diferentes funções visuais existe um ou mais testes psicofísicos direcionados a avaliá-la, porém, embora ponderadas separadamente é importante lembrarmos que todas atuam de maneira complementar e que portanto influenciam mutuamente umas as outras. O estudo psicofísico da sensação visual está em plena ascensão e já contribui arduamente principalmente para as áreas clínicas da neurologia, oftalmologia e psicologia (COSTA, 2010).

Em seu trabalho, Costa (2010) descreve os principais testes psicofísicos utilizados para avaliar a função visual espacial, visão de cores e campo visual. Para a análise da visão espacial, que equivale a nossa capacidade de interpretação visual de um objeto baseando-se no ambiente a sua volta, os testes mais utilizados são o de acuidade visual e o de sensibilidade ao contraste, sendo o primeiro referente a percepção de detalhes em situações de contraste máximo e o segundo à capacidade perceptual humana para diferentes padrões e distâncias espaciais. Para a análise da visão de cores utiliza-se o método psicofísico da equiparação, que fornece as três curvas de absorção dos diferentes comprimentos de onda do espectro. Para a determinação do campo visual, utiliza-se a perimetria, que consiste na detecção para estímulos de luz em vários pontos distribuídos sobre uma área do campo visual.

Um teste muito utilizado para avaliar da percepção de contraste realiza-se através da utilização de um estímulo exibido no centro de um monitor, que pode ser apresentado como um desenho de grades senoidais com contraste de luminância que decresce até o mínimo perceptível pelo olho humano (HALÁSZ et. al, 2013 & EVANS et. al, 2010) sendo que no estudo de Essock et al. (2003) ao utilizar a mesma metodologia, foi observado que se precisa de mais contraste para que se detecte a incrementação horizontal e menos para a detecção das orientações oblíquas. Outra forma de estímulo muito utilizada para avaliar a detecção de contraste é a exibição em um monitor de uma figura geométrica como um quadrado ou círculo, cujo o centro oscile em um frequência determinada (LOUGHMAN et al., 2010).

Desse modo, somente por permitir a mensuração dos diferentes componentes da função visual, os testes psicofísicos já se tornam úteis à medida que fornecem um meio para estabelecer os limiares normativos das diversas funções visuais. Existem vários estudos que objetivam conhecer estes limiares, segundo Costa (2010) existem três métodos para a determinação dos limiares: (1) Método dos limites, que apresenta um espaçamento contínuo entre valores de uma dada dimensão ; (2) método dos estímulos constantes, que apresenta valores de uma dada dimensão de forma aleatória; (3) método

do ajuste, no qual o próprio sujeito controla os valores de uma dada dimensão durante o teste.

Testes psicofísicos também são muito utilizados para estudar a capacidade de determinado evento ou patologia de causar perda visual. Através desses testes, pode-se averiguar a correlação entre o evento e a perda visual já instalada. Desta forma, encontram-se na literatura vários estudos em que os testes psicofísicos são aplicados a portadores de várias doenças como: autismo (TAVASSOLI, 2011), ambliopia (ZELE; WOOD; GIRGENT, 2010), neovascularização coroidal (SABOUR-PICKETT et al., 2013), esquizofrenia (HALÁSZ et al., 2013), glaucoma (TAFRESHI et al., 2010), envelhecimento (MATEUS et al., 2013), migrânea (MENDES et al., 2011) catarata (CHARALAMPIDOU et al., 2011).

Pode-se também utilizar de testes psicofísicos para averiguar a eficácia ou nocividade de uma terapia ou procedimento. Diversos estudos utilizam a psicofísica com a finalidade de avaliar uma terapia, como por exemplo: no implante visual subretinal (SABOUR-PICKETT et al., 2013), no consumo moderado de álcool (WESCHKE; NIEDEGGEN, 2012), na exposição a solventes orgânicos(LACERDA et al., 2011).

### 3. CAUSUÍSTICA E MÉTODO

#### 3.1. MODELO DO ESTUDO

A pesquisa se caracterizou por ser observacional-analítica, do tipo transversal controlada, e foi realizada no Laboratório de Neurologia Tropical, no Núcleo de Medicina Tropical, no período de Março de 2012 a Julho de 2013.

#### 3.2. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório de Neurologia Tropical, No Núcleo de Medicina Tropical. Os dados foram coletados no próprio laboratório, através de aplicação de testes visuais físicos e computadorizados.

#### 3.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo foi realizado segundo a avaliação separada de dois grupos, controle e paciente, ambos sem quaisquer queixas oftalmológicas e tendo feito triagem com: teste de cores de Ishihara sem presença de daltonismo; campimetria visual computadorizada de Humphrey 10-2 sem presença de lesões que indiquem escotomas precoces; refratometria ocular e optometria sem alterações que demandem correção com uso de lentes.

No grupo controle foram incluídos 26 sujeitos da faixa etária de 18 a 30 anos (média de  $19,8 \pm 2,2$ ), dos quais metade eram homens e metade mulheres, e que não apresentaram ocorrências de alterações neuro-oftalmológicas, além de doenças sistêmicas e outras condições que pudessem interferir com os objetivos do projeto (diabetes, hipertensão, exposição a metais pesados e solventes orgânicos, etc.).

O “n” amostral do grupo de pacientes em uso de antimaláricos foi de 13 sujeitos, todos do sexo feminino, com idade média de  $25,9 (\pm 7,2)$  anos. O tempo médio de uso de cloroquina por esses pacientes foi de  $4,9 (\pm 3,9)$  anos, na dose média de  $185,7 (\pm 62,7)$  miligramas por dia, e de hidroxicloroquina foi de  $2,3 (\pm 0,5)$  anos e  $266,7 (\pm 81,6)$  miligramas por dia. O número de pacientes

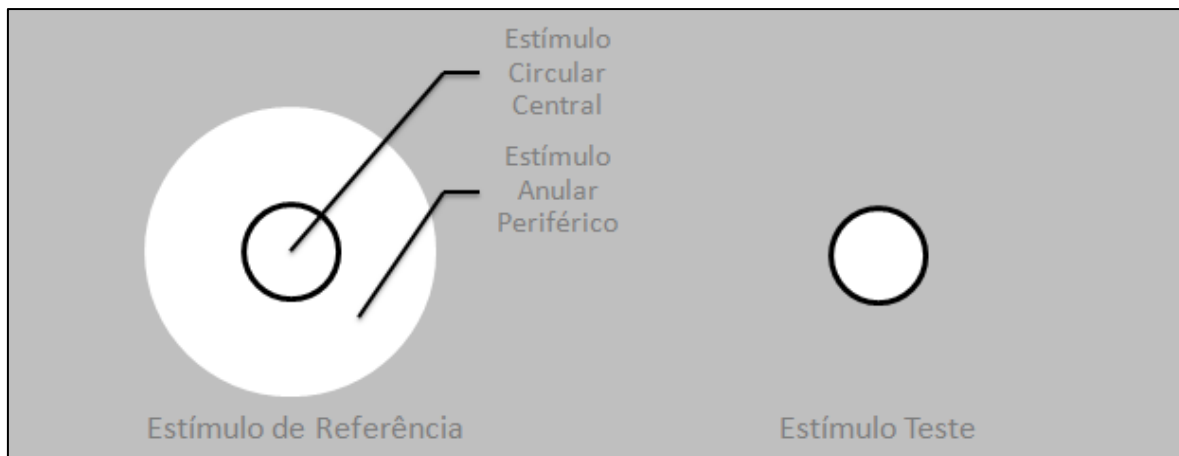
foi calculado a partir da demanda de pacientes atendidos anualmente no Ambulatório de Reumatologia da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de modo a ser representativo da população em estudo.

Todos sujeitos controles foram inicialmente esclarecidos sobre os objetivos da avaliação psicofísica, fornecendo permissão escrita para participar dos testes psicofísicos através da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Vide Anexo A).

### 3.4. ESTÍMULOS VISUAIS

Para os testes visuais realizados no próprio Laboratório de Neurologia Tropical, os estímulos visuais foram gerados a partir de um sistema VISAGE (Cambridge Research System) acoplado a um monitor Mitsubishi Diamond Pro 2070SB de 21 polegadas. Utilizando o sistema citado, dois estímulos diferentes (estímulo de referência e estímulo teste) são apresentados simultaneamente. A estimulação de referência é composta por um estímulo circular central e por um estímulo anular periférico, ambos espacialmente homogêneos (Figura 1). Os diâmetros dos estímulos central e periférico são de 1° e 3° de campo visual, respectivamente. Os estímulos central e periférico de referência apresentam a mesma luminância média (45 cd/m<sup>2</sup>) e as mesmas cromaticidades (luminância média de 10, 30, e 5 cd/m<sup>2</sup> dos fósforos vermelho, verde e azul, respectivamente, resultando em um branco). Os estímulos foram observados monocularmente, segundo a utilização de óculos (*goggles*) cujas lentes (*LCD shutters*) são sincronizadas à taxa de varredura da tela do monitor. A luminância de ambos os estímulos central e periférico foi senoidalmente modulada em frequência temporal de 3 Hz. A intensidade da modulação ao redor da luminância média nos estímulos central e periférico foi de 50% de contraste de Michelson. O estímulo teste consistiu de um único estímulo com tamanho, frequência temporal, luminância média e cromaticidade média iguais às do estímulo central de referência.

**FIGURA 1** - Estimulação circular simultânea gerada pelo sistema VISAGE. (esquerda) Estímulo de referência: Estímulo Circular Central (1°) e Estímulo Anular Periférico (3°). (direita) Estímulo Teste (1°). Estímulos central e periférico com luminância média de 45 cd/m<sup>2</sup> e 50% de contraste de Michelson.

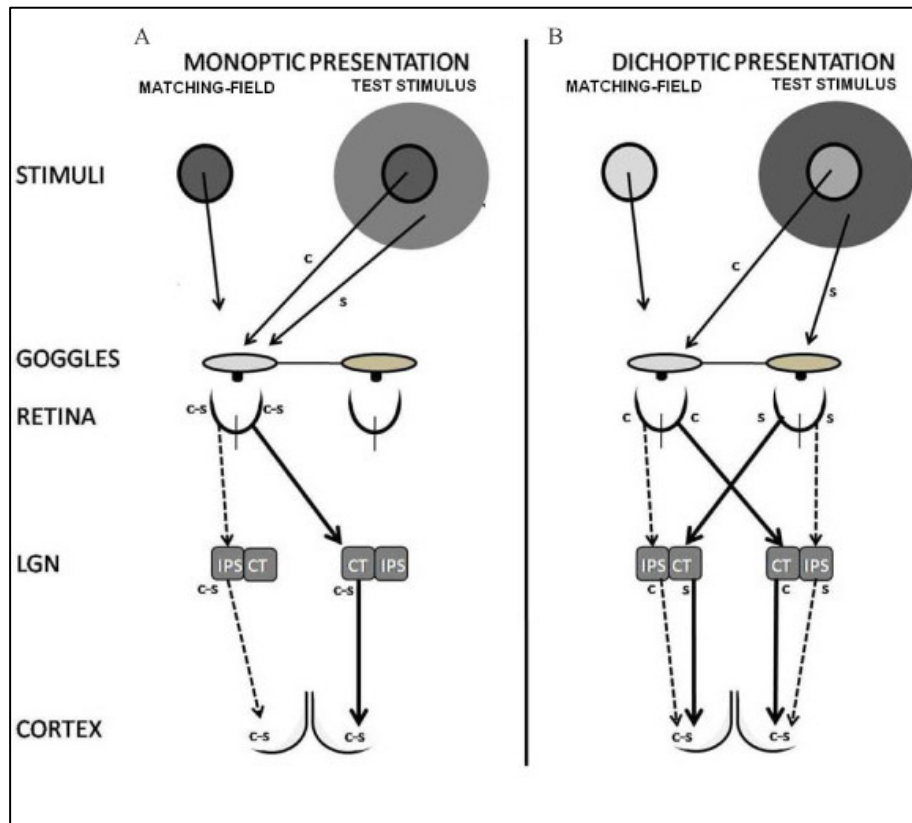


Fonte: Elaborada pelo autor.

### 3.5 PROCEDIMENTOS

O contraste do estímulo teste foi ajustado pelo sujeito testado até a percepção da oscilação temporal no estímulo teste e no estímulo circular central ser considerada como iguais pelo sujeito. Para tanto, ambos os estímulos foram observados separadamente (monocularmente), no olho direito e no olho esquerdo, sendo sua apresentação feita pelo tempo que o sujeito testado achou necessário. Em condições monópticas, as interações centro-periféricas podem ocorrer em neurônios subcorticiais e corticais. Na condição dicóptica, as interações centro-periféricas não podem ocorrer na retina e no núcleo geniculado lateral, isolando o componente cortical dessas interações (Figura 2).

**FIGURA 2** - Apresentação de estímulo teste e estímulo de referência segundo a condição monóptica (**A**) e dicóptica (**B**) e locais de interações laterais na via retinocortical. **c**, centro; **s**, *surround*; **c-s**, interação centro-*surround*; **IPS**, ipsilateral; **CT**, contralateral.



Fonte: TEIXEIRA, 2011, p. 58.

Os participantes puderam fazer movimentos oculares e de cabeça livremente. Aos sujeitos testados, foi requerido que indicassem apertando um botão num controle próprio do sistema VISAGE se a percepção da oscilação temporal no estímulo teste foi mais forte ou mais fraca do que a percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Um método de escolha forçada com duas alternativas foi utilizado para ajustar a percepção da oscilação temporal no estímulo teste à percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Durante cada tentativa, o contraste do estímulo de referência sempre foi de 50 %, enquanto que o contraste do estímulo teste variou de acordo com as respostas de ajuste de percepção dos indivíduos testados. O contraste no estímulo teste foi diminuído quando o indivíduo indicou que a percepção

da oscilação temporal no estímulo teste foi mais forte do que a percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência, e foi aumentado quando a percepção da oscilação temporal no estímulo teste não se apresentou mais forte do que a percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Duas escadas de ajuste de contraste do estímulo teste foram usadas sequencialmente: uma começando em 0% de contraste e outra em 100% de contraste. O contraste no estímulo teste foi inicialmente ajustado em escala de 10 %, sendo aumentado na escada que iniciar em 0 % de contraste, e sendo diminuído na escada que iniciar em 100 % de contraste. Após uma alteração na resposta (de uma fraca percepção da oscilação temporal para uma forte percepção da oscilação temporal no estímulo teste, ou vice-versa), o sentido do ajuste de contraste foi revertido e a escala de ajuste foi diminuída. Sequencialmente, as escalas de ajuste de contraste usadas foram de 10%, 5%, 3%, 2%, e 1%. Na escala final de 1 % de contraste, duas reversões adicionais no sentido de ajuste foram obtidas, após as quais a tentativa foi finalizada e se assumido que a percepção da oscilação temporal no estímulo teste foi ajustada à percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Deste modo, em cada tentativa, duas medidas independentes da percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência foram obtidas (uma de cada escada de ajuste de contraste). Uma única tentativa sempre foi completa em uma única sessão. Cada tentativa será repetida três vezes. A média e o desvio padrão de seis estimativas de ajuste da percepção da oscilação temporal dessas três tentativas foram calculados. As medidas da percepção da oscilação temporal foram repetidas com os estímulos central de referência e o estímulo periférico de referência sendo modulados em fase (0°) e em contra-fase (180°).

### 3.6. ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa fez parte do projeto de iniciação científica baseado em um estudo amplo sobre os efeitos de antimaláricos sobre a fisiologia visual,

tendo suas diretrizes e normas regulamentadoras contidas na resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humano, sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (NMT/UFPA), com protocolo n° 003/2009 (Vide Anexo B).

### 3.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados obtidos com o preenchimento dos questionários e com os resultados dos testes psicofísicos avaliados numericamente pelo sistema VISAGE foram armazenados em planilhas eletrônicas, utilizando o *software Microsoft® Office Excel® 2010*, e analisados no programa de análise estatística R 3.3.2., sendo os dados organizados em média e desvio padrão.

## 4.RESULTADOS

Os resultados dos grupos estudados foram todos avaliados em uma mesma frequência temporal de 3Hz, em condições de testes monóptico e dicóptico, em fases de 0 e 180 graus, sendo 26 sujeitos do grupo controle e 13 sujeitos do grupo de pacientes.

### 4.1. EM DADOS DE CONTRASTE LIMIAR

Não houve diferença entre os olhos direito e esquerdo quanto aos valores de contraste de ajuste da OTP, para ambos os protocolos e para ambos os grupos de estudo. Assim, os dados de olhos direito e esquerdo foram adicionados a um único grupo. Como quase todos os dados apresentaram distribuição normal ou próxima da normal, as comparações estatísticas foram realizadas a partir de testes paramétricos.

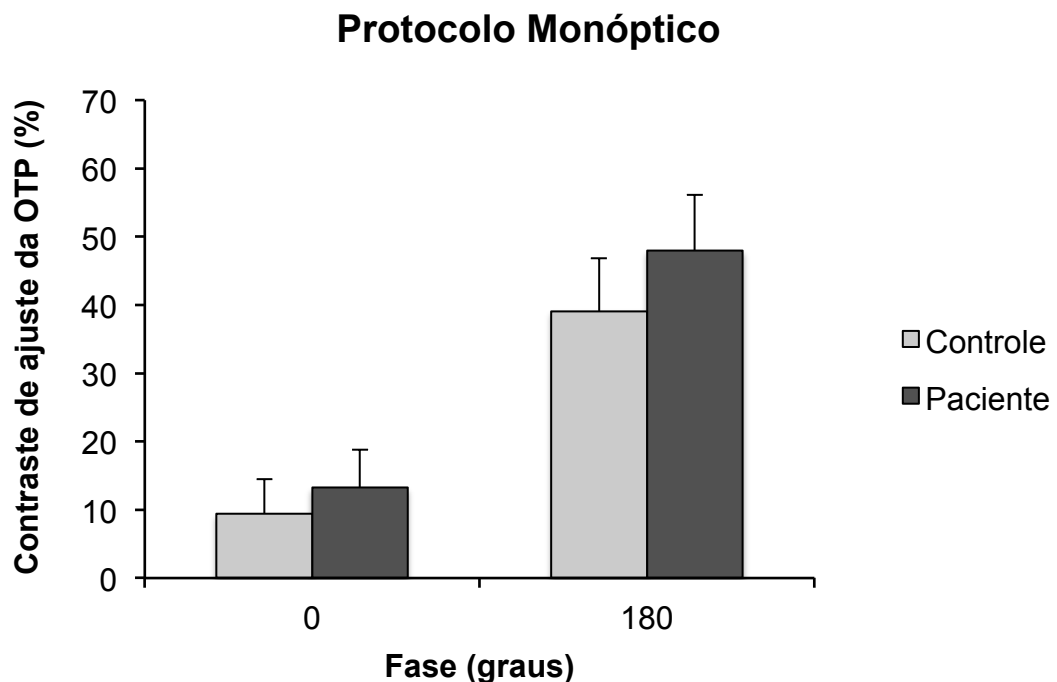
### 4.2. COMPARAÇÕES ESTATÍSTICAS

#### 4.2.1. PROTOCOLO MONÓPTICO

No protocolo monóptico, avaliou-se, por análise de variância de duas vias, a tendência de aumento ou diminuição da média do contraste de ajuste da OTP em função do aumento de fase de 0 para 180 graus, com relação à comparação entre controles e pacientes, para  $\alpha = 5\%$ . (Gráfico 1)

- Em fase de 0 graus, observou-se:
  - Média controle =  $9,4 \pm 5,1$  de contraste de ajuste (%)
  - Média paciente =  $13,3 \pm 5,6$  de contraste de ajuste (%)
  
- Em fase de 180 graus, observou-se:
  - Média controle =  $39,0 \pm 7,8$  de contraste de ajuste (%)
  - Média paciente =  $48,0 \pm 8,2$  de contraste de ajuste (%)

**GRÁFICO 1** - Média ( $\pm$  desvio padrão) do ajuste da OTP no estímulo central de referência em função da diferença de fase entre os estímulos central de referência e o estímulo periférico, para os grupos Controle e Paciente. A OTP no estímulo central de referência foi medida em 3 Hz, cujos os diâmetros dos estímulos central e periférico foram de 1° e 3° de campo visual, respectivamente, e em condições monóptica de apresentação dos estímulos.



Para fins de confirmação, na comparação entre as fases, como esperado da fisiologia das vias visuais, como descrito na literatura, foi verificada diferença entre os contrastes de ajuste ( $F = 821,66$ ;  $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, foi verificado diferença quanto ao contraste de ajuste, com o grupo de pacientes apresentando em média valores maiores ( $F = 30,57$ ;  $p < 0,001$ ).

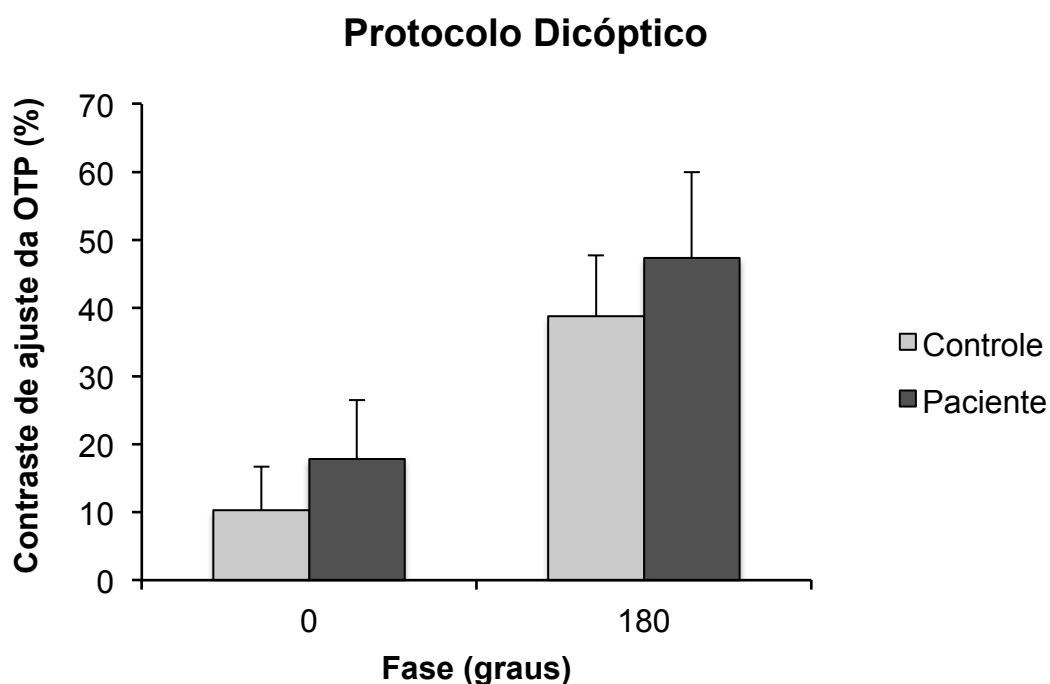
#### 4.2.2 PROTOCOLO DICÓPTICO

No protocolo dicóptico, avaliou-se, por análise de variância de duas vias, a tendência de aumento ou diminuição da média do contraste de ajuste da

OTP em função do aumento de fase de 0 para 180 graus, com relação à comparação entre controles e pacientes, para  $\alpha = 5\%$ . (Gráfico 2)

- Em fase de 0 graus, observou-se:
  - Média controle =  $10,3 \pm 6,4$  de contraste de ajuste (%)
  - Média paciente =  $17,8 \pm 8,7$  de contraste de ajuste (%)
- Em fase de 180 graus, observou-se:
  - Média controle =  $38,8 \pm 9,0$  de contraste de ajuste (%)
  - Média paciente =  $47,4 \pm 12,8$  de contraste de ajuste (%)

**GRÁFICO 2** - Média ( $\pm$  desvio padrão) do ajuste da OTP no estímulo central de referência em função da diferença de fase entre os estímulos central de referência e o estímulo periférico, para os grupos Controle e Paciente. A OTP no estímulo central de referência foi medida em 3 Hz, cujos os diâmetros dos estímulos central e periférico foram de  $1^\circ$  e  $3^\circ$  de campo visual, respectivamente, e em condições dicóptica de apresentação dos estímulos.



Ainda para fins de confirmação, na comparação entre as fases, como esperado da fisiologia das vias visuais, e como descrito na literatura, foi verificada diferença entre os contrastes de ajuste ( $F = 412,46$ ;  $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, foi verificado diferença quanto ao contraste de ajuste, com o grupo de pacientes apresentando em média valores maiores ( $F = 28,62$ ;  $p < 0,001$ ).

## 5. DISCUSSÃO

A grande variedade clínica da maculopatia por antimaláricos, atrelado a ausência de um protocolo de triagem diagnóstica mundialmente aceito, desafiam os estudos realizados em cima dessa temática. A inexatidão quanto ao surgimento precoce dos danos retinianos irreversíveis restringem os meios diagnósticos atuais de *screening* apenas ao acompanhamento da doença e do padrão de maculopatia quando a lesão já se encontra instalada.

Por vezes, a acuidade visual é considerada normal mesmo em pacientes com estágios avançados de dano, mostrando que a sintomatologia nem sempre condiz com o curso físico da doença observado em exames de fundoscopia (MELLES, 2015). Isso demonstra a necessidade de um exame de rastreio precoce que levem em conta a fisiologia das células retinianas, e não somente a anatomia da retina.

Embora o grupo de pacientes desse estudo tenha sido representado por adultos jovens, a idade é um importante dado de partida na avaliação de indivíduos em uso de antimaláricos. Pacientes mais velhos naturalmente apresentam maiores riscos de lesão por efeitos tóxicos dos medicamentos por conta da diminuição da resistência dos tecidos retinianos aos efeitos das drogas (MARMOR, 2014). Contudo, mesmo em pacientes jovens, deve-se considerar como fator de risco maior o tempo de exposição aos antimaláricos. O tempo médio de exposição dos sujeitos do grupo de pacientes foi de 4,9 ( $\pm$  3,9) anos para a cloroquina, próximo ao limiar de 5 anos indicado como fator de risco pela academia americana de oftalmologia (2016) e a academia britânica de oftalmologia (2017), preconizando um *screening* obrigatório anual dessas pacientes por essas escolas.

Outro fator de risco importante encontrado nesse estudo foi da dose total administrada por dia, o qual evidencia valores superiores à dose preconizada de 2,3 mg/kg de cloroquina e 5,0 mg/kg de hidroxicloroquina pela academia americana (2017). Estudos recentes, como o de Leung et al. (2015) e Navajas et al. (2015), mostraram que doses acima da preconizadas aumentam em 25 a 40% o risco de desenvolvimento de maculopatia, justamente por atuarem sob o efeito cumulativo da droga no organismo ao longo dos anos.

O método de estudo psicofísico se revela como um procedimento não invasivo de avaliação fisiológica, já tendo sido empregado em outras pesquisas, mostrando que a combinação de estímulos em centro e periferia modulados em diferentes fases conseguem medir a percepção de contraste justamente por mimetizar a fisiologia visual retiniana das células ganglionares (em centro-on/centro-off), dos neurônios do núcleo geniculado lateral e dos neurônios na área V1 do córtex (KREMERS et al., 2004). Além disso, a presença de configurações mais específicas quanto à técnica utilizada nesse estudo, tais como a luminância e a cromaticidade do monitor dos testes, lapida os resultados, mostrando uma percepção de estímulos mais assertiva (KOZYREV, 2007).

Pesquisas de perfil invasivo, como a de Kilavik (2003), envolvendo os mesmos princípios de organização de estímulos foram realizadas em animais craniotomizados, seguido de implantação de eletrodos a nível do núcleo geniculado lateral, tendo sido possível observar os mesmos padrões de resposta que os testes psicofísicos utilizados nessa pesquisa, dando credibilidade à avaliação neurofisiológica por essa técnica.

Os dados obtidos nesse estudo psicofísico puderam corroborar com outros achados fisiológicos investigados em demais estudos semelhantes, os quais apontam a influência das interações centro-periféricas na resposta à percepção de contraste (KILAVIK, 2003; KREMERS et al., 2004; KOZYREV et al., 2007).

Os modelos de configurações adotados nesse estudo evidenciam um padrão de resposta comparável à outras amostras com configurações similares, como o estudo de Teixeira (2011), o qual abordava as mesmas dimensões de estímulos, porém em frequências temporais de 3, 6 e 12 Hz. Outro estudo realizado por Kremers (2007) mostrou que a resposta à percepção de estímulos também varia segundo o diâmetro da circunferência, tanto do estímulo central, quanto do estímulo periférico, embora nesse presente estudo ambos tenham se mantido em uma só medida.

Em relação ao padrão de estímulo em centro e periferia, pode-se destacar a interferência das interações dos campos contrastados em fases

diferentes (0 e 180 graus) na resposta cortical e subcortical de ambos os grupos de estudo. Autores como Kremers et al. (2004) afirmaram que a capacidade de percepção de contraste em modelos psicofísicos semelhantes ao empregado nesse estudo é mais evidente em configurações de contra-fase (180 graus). No modelo monóptico e dicóptico em 180 graus desse estudo, a diferença da média de percepção de contraste dos grupos controle e pacientes foi de 9,0 e 8,6, respectivamente, se mostrando superior às mesmas diferenças na configuração de 0 graus (fase). Sendo assim, os resultados admitidos nos testes do grupo controle e do grupo de pacientes, apontam que a percepção de contraste é mais evidente quando os estímulos de centro e periferia estão em contra fase (180 graus), ratificando novamente outros estudos anteriores (KREMERS et al., 2004; KOZYERV et al., 2007; KREMERS & RIMMELE, 2007).

Analisando o perfil de todas as respostas em ambas condições de 0 e 180 graus em ambos os testes monóptico e dicóptico, observa-se que as respostas do grupo controle se mantiveram sempre em um valor de média menor que o apresentado pelo grupo dos pacientes assintomáticos em uso de antimaláricos. Isso mostra que a capacidade de distinção de valores de contraste em sujeitos controle é possivelmente mais apurada.

Os componentes monóptico e dicóptico da pesquisa mostraram que os estímulos podem ser semelhantemente captados somente a nível cortical ou em todo o trajeto do componente neuronal visual, abrangendo desde a retina até o córtex. Dessa forma, é possível considerar a importância do componente subcortical isoladamente se for extraída uma diferença dos dados em condição monóptica pela condição dicóptica (D'ANTONA, 2008). Alguns autores, como Shevell (2011), afirmam inclusive que as interações laterais, e a consequente percepção de contraste, são mais fortes a nível cortical quando comparadas com o componente subcortical. Contudo, nesse estudo não se observou diferença considerável nos valores numéricos de percepção de contraste entre os modelos de teste monóptico e dicóptico.

Embora outros estudos ainda precisem ser realizados para afirmar com precisão sobre o início exato da retinopatia fisiológica (LACAVA, 2010), por

meio da interpretação de dados desse estudo – considerando que os sujeitos controle passaram pelos mesmos monitoramentos oftalmológicos que aqueles preconizados pelas principais academias –, é previsível que esses pacientes já estejam com algum grau microscópico e fisiológico de maculopatia medicamentosa mesmo não apresentando nenhuma sintomatologia oftalmológica.

## 6. CONCLUSÃO

- A utilização de métodos psicofísicos se mostrou eficiente enquanto quantificador não invasivo dos mecanismos da neurofisiologia visual.
- A organização dos estímulos em modelos de centro e periferia se revelou eficiente no intuito de mimetizar o padrão de fisiologia dos campos visuais.
- Os componentes monóptico e dicóptico do estudo expuseram resultados semelhantes, mostrando similaridade das respostas corticais e subcorticais ao estímulo.
- As configurações de diâmetro dos estímulos em 1° e 3° de campo visual, os valor de luminância média de 45 cd/m<sup>2</sup>, bem como a frequência de oscilação dos estímulos em 3Hz, se estabeleceram como um arquétipo fidedigno para a avaliação da percepção de contraste.
- A capacidade de percepção dos níveis de contraste em configuração de contra-fase (180 graus) foi mais evidente na maioria dos indivíduos submetidos ao teste.
- Utilizando o modelo desse estudo, a média de percepção de contraste do grupo de pacientes em condições de risco para o desenvolvimento de lesões se comportou sempre superior à média do grupo controle, predizendo uma possível retinopatia medicamentosa precoce.

## REFERÊNCIAS

- ARANA, L. A., ARANA, J., HASIMOTO, A. R. Tomografia de coerência óptica na avaliação da camada de fibras nervosas peripapilar nos usuários de cloroquina. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. Vol. 73 Issue 1, p28-32. 5p. 2010.
- BICCAS NETO, L., MESQUITA, A. S. Maculopatia tóxica por antimaláricos: detecção pela tomografia óptica espectral de alta resolução: relato de casos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo , v. 72, n. 5, p. 710-714, Oct. 2009.
- BISHARA S. A., MATAMOROS N. Evaluation tests in screening of chloroquine maculopathy. **Eye**. 3:777-82. 1989.
- CAIROLI E., REBELLA M., DANESE N., GARRA V., BORBA E. F. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. **Lupus**; 21(11):1178-82. 2012.
- CARDOSO, R. D. Maculopatias tóxico-medicamentosas e por irradiação In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JO, Lavinsky J, et al. **Retina e vítreo: clínica e cirurgia**. São Paulo: Roca. 2000.
- CHARALAMPIDOU S; LOUGHMAN J; NOLAN J; STACK J; CASSIDY L; PESUDOVS K; BEATTY S. Prognostic indicators and outcome measures for surgical removal of symptomatic nonadvancedcataract. **Arch Ophthalmol**. Sep;129(9):1155-61. 2011
- CHEN Y. M., LIN C. H., LAN T. H. Hydroxychloroquine reduces risk of incident diabetes mellitus in lupus patients in a dose-dependent manner: a population-based cohort study. **Rheumatology (Oxford)**. 54(7):1244-9. 2015.
- COSTA, M.F. Psicofísica clínica: ciência básica e sua aplicação na saúde. **Rev. Psicologia e saúde**, v.2(1): 50-55. 2010.
- COSTA, T. L. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o processamento visual básico. Tese de Doutorado em Psicologia Experimental. **USP**. 2014.
- D'ANTONA A. D., KREMERS J., & SHEVELL S. K. A cortical and a sub-cortical origin of lateral interactions in perceived temporal, variation. **Journal of Vision**, 2008.
- EASTERBROOK M. Long term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. **Can J Ophthalmol**. 27(5):237-9. 1992.

EASTERBROOK M., TROPE G. Visual field testing in detection of early chloroquine retinopathy. In: **Proceedings of the Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology**. Florida: Sarasota; p.1-4. 1998.

EVANS D.W, WANG Y., HAGGERTY K. M, THIBOS L. N. Effect of sampling array irregularity and window size on the discrimination of sampled gratings. **Vision Research**; 50(1):20-30, 2010.

FIELD, C. et al. Information processing in the primate retina: circuitry and coding. **Annual Review of Neuroscience**, 30:1–30, 2007.

FIELDER A., GRAHAM E., JONES S., SILMAN A., TULLO A. Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. **Eye**; 12(:9079. 1998.

FISHMAN G. A. Retinal toxicity with the use of chloroquine or hydroxychloroquine. In: **Heckenlively JR Arden GB, editors. Principle and practice of clinical electrophysiology of vision**. St. Louis: Mosby; p.594-9. 1991.

FRANCA, M. V. Microperimetria no Diagnóstico Precoce da Toxicidade por Hidroxicloroquina. **Oftalmologia**, v. 34, p. 529-536, 2010.

GOLDHARDT R., CORREA Z. M. S., EICHENBERG M. C., MARCON I. M., VACCARO A. Avaliação da toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. **Arq Bras Oftalmol**. 65(6):645-9. 2002.

GOUVEIA, E.B., MORALES M. S.A, GOUVEIA GB, LOURENZI VPM. Toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona. **Arq Bras de Oftalmol**; 70(6):1046-51. 2007.

HALÁSZ I., LEVY-GIGI E., KELEMEN O., BENEDEK G., KÉRI S. Neuropsychological functions and visual contrast sensitivity in schizophrenia: the potential impact of comorbid posttraumatic stress disorder (PTSD). **Front. Psychol**. 4:136. 2013.

HALLBERG A., NAESER P., ANDERSSON A. Effects of long-term chloroquine exposure on the phospholipid metabolism in retina and pigment epithelium of the mouse. **Acta Ophthalmol (Copenh)**. 68(2):125-30. 1994.

JAEGER W. Acquired colour-vision-deficiencies caused by side-effects of pharmacotherapy. **Klin Monatsbl Augenheilkd**. 170(3):453-60. German. 1977.

KELLNER U., RENNER A. B., TILLACK H. Fundus Auto uorescence and mfERG foe early detection of retinal alterations in patients us- ing chloroquine/hydroxychloroquine. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2006.

KLEJNBERG, T., MORAES, H. V. Alterações oculares nos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico em acompanhamento ambulatorial. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo , v. 69, n. 2, p. 233-237. 2006.

KOZYREV, V., SILVEIRA, L.C.L., & KREMERS, J. Linking lateral interactions in icker perception to lateral geniculate nucleus cell responses. **Journal of Physiology**, 581, 1083-1100. 2007.

KREMERS, J., KOZYREV, V., SILVEIRA, L.C., & KILAVIK, B.E. Lateral interactions in the perception of icker and in the physiology of the lateral geniculate nucleus. **Journal of Vision**, 4, 643-63. 2004.

KREMERS, J., RIMMELE, U. The spatial extent of lateral interactions in icker perception. **Vision Research**, 47(1), 16-21. 2007.

KRONBAUER, A. L; SCHOR, P; RVALHO, L. A. V. Vision measurement and psychophysical tests. **Arq Bras Oftalmol.** 71(1):122-7. 2008.

LACAVA, A. C. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo , v. 73, n. 4, p. 384-389, Aug. 2010.

LACERDA E. M., LIMA M.G; RODRIGUES A.R; TEIXEIRA C.E; VENTURA D.F; SILVEIRA L.C. Psychophysical evaluation of achromatic and chromatic vision of workers chronically exposed to organicsolvents. **J Environ Public Health**. 2012:784390. 2011.

LEE D. H., MELLES R. B., JOE S. G. Pericentral hydroxy- chloroquine retinopathy in Korean patients. **Ophthalmology**. 122:1252–6. 2015.

LEROUX M., DESVEAUX C., PARCEVAUX M. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. **Lupus**. 24(13):1384-91. 2015.

LEVY G. D., MUNZ S. J., PASCHAL J., COHEN H. B., PINCE K. J., PETERSON T. Incidence of hidroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. **Arthritis Rheum**. 40(8):1482-6. 1997.

LOUGHMAN J; AKKALI M.C; BEATTY S; SCANLON G; DAVISON P.A; O'DWYER V; CANTWELL T; MAJOR P; STACK J; NOLAN J.M. The relationship between macular pigment and visual performance. **Vision Res**. 18;50(13):1249-56. 2010.

MARMOR M. F., CARR R. E., EASTERBROOK M., FARJO A. A., MIELER W. F. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for

chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. **Ophthalmology**.109(7):1377-82. 1992.

MARMOR M. F., HU J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. **JAMA Ophthalmol**. 2014.

MATEUS C., LEMOS R., SILVA M. F., REIS A., FONSECA P., OLIVEIROS B., CASTELO-BRANCO M. Aging of low and high level vision: from chromatic and achromatic contrast sensitivity to local and 3D object motion perception. **PLoS One**. 8(1):e55348. 2013.

MELLES R. B., MARMOR M. F. Pericentral retinopathy and racial differences in hydroxychloroquine toxicity. **Ophthalmology**; 122:110–6. 2015.

MENDES, L. C; GALDINO, M. K. C; VIEIRA, J. G; SIMAS, M. L. DE BUSTAMANTE; SANTOS, N. A. Avaluation of contrast sensitivity among patients with migraine. **Psicol. USP** 22(1): 81-97. 2011.

PEIXOTO, M. A. Neuro-oftalmologia: Sistema sensorial - parte I revisão 1997-1999. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo , v. 65, n. 1, p. 118-136, jan. 2002 .

PERCIVAL S. P., BEHRMAN J.. Ophthalmological safety of chloroquine. **Br J Ophthalmol**; 53(2):101-9. 1969.

RODRIGUES, D. D. Diagnóstico Clínico E Laboratorial Do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 15-20. 2017.

RUIZ-IRASTORZA G, RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERON P. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Annals of the Rheumatic Diseases** . n. 22. 2008

SABOUR-PICKETT S., LOUGHMAN J., NOLAN J. M., STACK J., PESUDOVS K., MEAGHER K. A., BEATTY S. Visual performance in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing treatment with intravitreal ranibizumab. **Jornal of Ophthalmology**. 2013.

SASIDHARAN, S., DHAR, M. Y.; RAO, A. S. Screening Tools for Assessment of Early Changes of Retinal Toxicity in Patients on Hydroxychloroquine Therapy. **Research Misconduct**, p. 3. 2017.

SIVARAJ, R. R., DURRANI, O. M., DENNISTON, A. K., MURRAY, P. I., Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**; 46 (12): 1757-1762. 2007.

SHINJO S. K., MAIA O. O., TIZZIANI V. A., MORITA C., KOCHEN J. A., TAKAHASHI W. Y., LAURINDO I. M. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration? **Clin Rheumatol**; 26(8):1248-53. 2007.

SPRINGER C., BÜLTMANN S., VÖLCKER H. E., ROHTSCHNEIDER K. Fundus perimetry with the Micro Perimeter 1 in normal individuals: comparison with conventional threshold perimetry. **Ophthalmology**. 112:848-854. 2005.

TANG C., GODFREY T., STAWELL R., NIKPOUR M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. **Intern Med J**; 42(9):968-78. 2012.

TAFRESHI A., RACETTE L., WEINREB R. N., SAMPLE P. A., ZANGWILL L. M., MEDEIROS F. A., BOWD C. Patern Electroretinogram and psychophysical tests of visual function for discriminating between healthy and glaucoma eyes. **Am J Ophthalmol**. 149(3):488-95. 2010.

TAVASSOLI T., LATHAM K., BACH M., DAKIN S. C., BARON-COHEN S. Psychophysical measures of visual acuity in autism spectrum conditions. **Vision Research**,. 1;51(15):1778-80. 2011.

TEIXEIRA, C. E. C.; SILVEIRA, Luiz C. L.; KREMERS, J. Lateral interactions in visual perception of temporal signals: cortical and subcortical components. **Psychol. Neurosci. (Online)**, Rio de Janeiro , v. 4, n. 1, p. 57-65. 2011

TOSSATO, C. R. A função do olho humano na óptica do final do século XVI. **Scientiae Studia**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 415-441. 2005.

WALLACE, D. Antimalarial agents and lupus. **Rheum Dis Clin North Am**; 20(1): 243-63. 1994.

WESCHKE S., NIEDEGGEN M. Differential effects of moderate alcohol consumption on motion and contrast processing. **Society for Psychophysiological Research**,, 49 (6) :833-41, 2012.

YANG J., CHEN C. GEMDOCK: A generic evolutionary method for molecular docking. **Proteins**. 55:288-304. 2004.

YUSUF I.H., LUQMANI R., DOWNES S.M. Hydroxychloroquine Retinopathy. **Eye (Lond)**. 2017.

ZELE, A.J; WOOD, J.M; GIRGENT, C.C. Magnocellular and parvocellular pathway mediated luminance contrast discrimination in amblyopia. **Visual Research**, v. 50, p.969-975. 2010.

## ANEXOS

### ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: INVESTIGAÇÃO NEUROQUÍMICA E PSICOFÍSICA DOS EFEITOS DE ANTIMALÁRICOS SOBRE A FISIOLOGIA RETINIANA E A PERCEPÇÃO VISUAL

#### ESCLARECIMENTO DA PESQUISA:

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem o objetivo de avaliar se existem fatores de risco de as pessoas apresentarem alterações na visão ao utilizarem medicamentos feitos com a substância cloroquina. Este trabalho não apresenta nenhum risco à saúde do(a) voluntário(a), pois os exames que serão utilizados são exames neuro-oftalmológicos, consistindo apenas de testes visuais à distância de 1 metro da tela de um computador. Esta pesquisa não tem como objetivo lhe proporcionar melhoras ou a cura em sua condição clínica, mas poderá ajudar a esclarecer melhor como devemos proceder em relação ao acompanhamento dos pacientes que fazem uso da cloroquina no sentido de promover sempre a melhor qualidade de vida possível aos pacientes.

Se você aceitar participar da pesquisa, o seu nome e a sua participação no estudo ficarão em total sigilo. Os resultados desta pesquisa poderão ser usados para publicação, mantendo em sigilo qualquer informação relativa à sua identificação pessoal. Danos que forem comprovadamente provocados pela pesquisa serão reparados. Você também poderá interromper a sua participação no estudo a qualquer momento que quiser sem que haja perdas ou qualquer forma de represálias. No caso de você ser uma pessoa que não faz um tratamento a base de cloroquina, a sua participação é de fundamental importância para a análise comparativa dos dados obtidos na pesquisa entre os grupos estudados (grupo de pessoas não tratadas com cloroquina e grupo de pessoas tratadas com cloroquina).

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou de maiores esclarecimentos, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Dr. Anderson Raiol Rodrigues, pelos telefones 3241-0032 ou 8276-3991.

-----  
Dr. Anderson Raiol Rodrigues  
Coordenador do projeto

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Eu, \_\_\_\_\_,  
declaro que li as informações acima sobre a pesquisa intitulada INVESTIGAÇÃO NEUROQUÍMICA E PSICOFÍSICA DOS EFEITOS DE ANTIMALÁRICOS SOBRE A FISIOLOGIA RETINIANA E A PERCEPÇÃO VISUAL, e me sinto perfeitamente esclarecido(a) sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre e espontânea vontade, aceito participar da pesquisa, sabendo que serei convidado a participar de exames neuro-oftalmológicos.

Belém,     /     /

-----  
Assinatura do voluntário

## ANEXO B: PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

### PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** N°003 /2009-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** DETECÇÃO PRECOCE DA TOXICIDADE RETINIANA EM PACIENTES QUE FIZERAM USO DE CLOROQUINA/HIDROXICOROQUINA ATRAVÉS DA ANÁLISE DE RESPOSTAS RETINIANAS COM ELETRORRETINOGRÁFIA MULTIFOCAL.
3. **Pesquisador Responsável:** Luiz Carlos de Lima Silveira.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 13/01/2009.
6. **Data do Parecer:** 28/01/2009.

#### PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 28 de março de 2009.

  
Prof<sup>o</sup> Teiichi Oikawa  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

**APÊNDICE A: ARTIGO**

# AVALIAÇÃO PSICOFÍSICA DA SENSIBILIDADE VISUAL TEMPORAL DE PACIENTES EM TERAPIA COM ANTIMALÁRICOS

Saulo Watanabe Costa<sup>1</sup>, Anderson Raiol Rodrigues<sup>1,2</sup>

1 – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

2 – Laboratório de Neurologia Tropical, Núcleo de Medicina Tropical, Belém, Pará, Brasil

## RESUMO

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar psicofisicamente a sensibilidade visual temporal de pacientes em terapia com antimaláricos por meio da comparação de um grupo controle e um grupo de pacientes em terapia com cloroquina e hidroxicloroquina. Foram realizados testes com 26 sujeitos controles e 14 pacientes tratados com antimaláricos. Os testes basearam-se em dois estímulos (um estímulo de referência e outro estímulo teste) que foram apresentados simultaneamente. A luminância de ambos os estímulos central e periférico foi senoidalmente modulada em frequência temporal de 3 Hz, e repetidas em 2 diferenças de fase (0° e 180°) de modulação empregadas entre os estímulos central e periférico de referência. O centro e a periferia do estímulo de referência puderam ser apresentados em condições monóptica e dicóptica, avaliando a resposta do componente cortical e subcortical dessas interações. Os resultados revelaram que a utilização de métodos psicofísicos foi eficiente enquanto quantificador não invasivo dos mecanismos da neurofisiologia visual. Os componentes monóptico e dicóptico expuseram similaridade das respostas corticais e subcorticais ao estímulo. A capacidade de percepção de contraste em configuração de contra-fase (180°) foi mais evidente na maioria dos indivíduos submetidos ao teste. A média de percepção de contraste do grupo de pacientes se comportou sempre superior à média do grupo controle, predizendo uma possível retinopatia medicamentosa precoce. **Palavras-chave:** Psicofísica. Antimaláricos. Retina. Interações centro-periféricas.

## INTRODUÇÃO

Assim como a maioria dos seres vivos, o ser humano também se caracteriza como um conjunto de células organizadas em uma série de estruturas anatômicas, formando órgãos, sistemas e, finalmente, um corpo. Contudo, para tanta especificidade contida em muitas das suas capacidades, como o sentido da visão, o corpo humano necessita mais que uma simples organização a níveis celulares, chegando a possuir diversificados perfis fisiológicos (PEIXOTO, 2002). Na retina, por exemplo, existem células fotorreceptoras, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares, as quais todas,

interconectadas, atuam por meio de campos receptivos centrais e periféricos, sendo esses campos responsivos de forma antagônica. Desse modo, uma simples estimulação do centro ou da periferia desses campos receptivos pode alterar a resposta fisiológica dessas células (TOSSATO, 2005).

Atualmente, é reconhecido que em uma cena iluminada, onde se admitem várias informações visuais, a retina se comporta como um processador de sinais eletromagnéticos oriundos das interações centro-periféricas das células, transformando as variadas informações em sinais químicos de saída sináptica, caracterizados como potenciais de ação. Essas saídas sinápticas iniciam uma

sequência de eventos de circuitaria celular posterior, sendo projetadas por vias paralelas ao longo do trato visual, alcançando o córtex (FIELD et al., 2007). Essa singular organização celular até o córtex deixa claro a existência de mecanismos fisiológicos subcorticais – englobando as células retinianas, vias paralelas de processamento, núcleo geniculado lateral do tálamo – e corticais, envolvendo o córtex visual primário (área V1) (COSTA, 2014).

Dada a organização morfofuncional do sistema visual, há muito têm sido utilizados exames visuais invasivos e não invasivos, seja de modo experimental ou na clínica neurooftalmológica, para o estudo das alterações visuais decorrentes de processos patológicos sistêmicos ou focalizados, uso de fármacos, etc., ou puramente para a caracterização e melhor compreensão da fisiologia visual.

No tocante a este assunto, novos métodos de avaliação visual têm sido propostos para a detecção de alterações de percepção, precocemente ao aparecimento de achados clínicos de perdas visuais, as quais, algumas vezes, não são detectadas *a priori* a partir dos exames de rotina oftalmológica (KLEJNBERG; MORAES, 2006).

Apesar dos achados encontrados na literatura versando sobre perdas visuais devido ao uso de diversos medicamentos e em outros tratamentos clínicos, ainda não existem métodos neurooftalmológicos eficazes em detectar evidências de injúria retiniana antes do desenvolvimento de alterações irreversíveis nos pacientes que fazem uso terapêutico de cloroquina e de seus derivados como antirreumáticos ou antimaláricos (SIVARAJ et al, 2007).

Embora haja recomendações para a avaliação e seguimento destes pacientes, como as da Academia Americana de Oftalmologia, na prática clínica há uma ausência de critérios

uniformes para estabelecer o diagnóstico de retinopatia por uso desta droga (LACAVA, 2010). A adoção de métodos rápidos e não invasivos de avaliação visual se faz necessária devido a dificuldade de acompanhamentos destes pacientes, principalmente nos serviços de saúde pública e pela ausência de critérios locais de diagnóstico.

Este projeto mostra-se relevante pela necessidade de determinação de parâmetros de controle para a avaliação futura de pacientes por meio de uma variante do método psicofísico proposto por Teixeira *et al.* (2011), cuja a técnica tem como base a medida de finas interações celulares subcorticais (retinianas) e corticais, moduladoras da percepção de sinais visuais.

## MÉTODOS

### POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo foi realizado segundo a avaliação separada de dois grupos, controle e paciente, ambos sem quaisquer queixas oftalmológicas e tendo feito triagem com: teste de cores de Ishihara sem presença de daltonismo; campimetria visual computadorizada de Humphrey 10-2 sem presença de lesões que indiquem escotomas precoces; refratometria ocular e optometria sem alterações que demandem correção com uso de lentes.

No grupo controle foram incluídos 26 sujeitos da faixa etária de 18 a 30 anos (média de  $19,8 \pm 2,2$ ), dos quais metade eram homens e metade mulheres, e que não apresentaram ocorrências de alterações neurooftalmológicas, além de doenças sistêmicas e outras condições que pudessem interferir com os objetivos do projeto (diabetes, hipertensão, exposição a metais pesados e solventes orgânicos, etc.).

O “n” amostral do grupo de pacientes em uso de antimaláricos foi de 13 sujeitos, todos do sexo feminino, com idade média de 25,9 ( $\pm$  7,2.) anos. O tempo médio de uso de cloroquina por esses pacientes foi de 4,9 ( $\pm$  3,9) anos, na dose média de 185,7 ( $\pm$  62,7) miligramas por dia, e de hidroxicloroquina foi de 2,3 ( $\pm$  0,5) anos e 266,7 ( $\pm$  81,6) miligramas por dia. O número de pacientes foi calculado a partir da demanda de pacientes atendidos anualmente no Ambulatório de Reumatologia da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de modo a ser representativo da população em estudo.

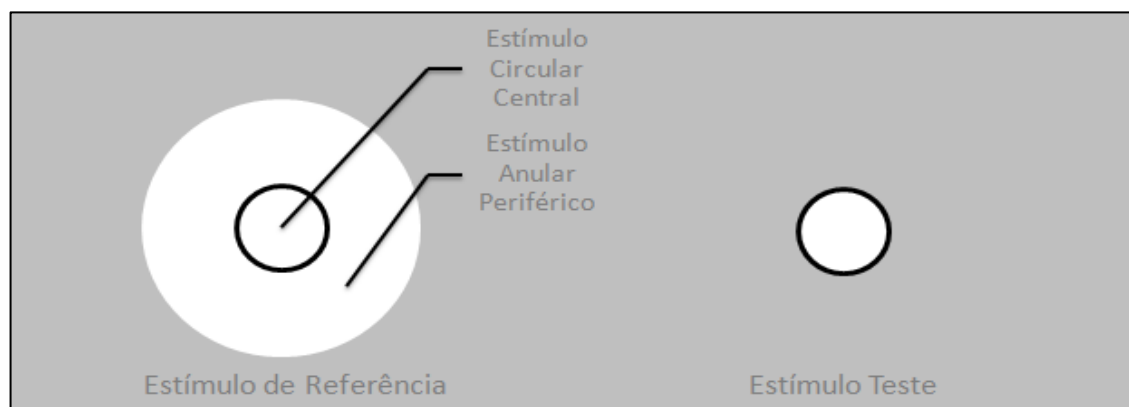
### ESTÍMULOS VISUAIS

Para os testes visuais realizados no próprio Laboratório de Neurologia Tropical, os estímulos visuais foram gerados a partir de um sistema VISAGE (Cambridge Research System) acoplado a um monitor Mitsubishi Diamond Pro 2070SB de 21 polegadas. Utilizando o sistema citado, dois estímulos diferentes (estímulo de referência e estímulo teste) são apresentados simultaneamente. A estimulação de referência é composta por um estímulo circular central e por um estímulo anular periférico, ambos espacialmente homogêneos (Figura 1). Os diâmetros dos estímulos central e periférico são de 1° e 3° de campo

visual, respectivamente. Os estímulos central e periférico de referência apresentam a mesma luminância média (45 cd/m<sup>2</sup>) e as mesmas cromaticidades (luminância média de 10, 30, e 5 cd/m<sup>2</sup> dos fósforos vermelho, verde e azul, respectivamente, resultando em um branco). Os estímulos foram observados monocularmente, segundo a utilização de óculos (*goggles*) cujas lentes (*LCD shutters*) são sincronizadas à taxa de varredura da tela do monitor. A luminância de ambos os estímulos central e periférico foi senoidalmente modulada em frequência temporal de 3 Hz. A intensidade da modulação ao redor da luminância média nos estímulos central e periférico foi de 50% de contraste de Michelson. O estímulo teste consistiu de um único estímulo com tamanho, frequência temporal, luminância média e cromaticidade média iguais às do estímulo central de referência.

### PROCEDIMENTOS

O contraste do estímulo teste foi ajustado pelo sujeito testado até a percepção da oscilação temporal no estímulo teste e no estímulo circular central ser considerada como iguais pelo sujeito. Para tanto, ambos os estímulos foram observados separadamente (monocularmente), no olho direito e no olho esquerdo, sendo

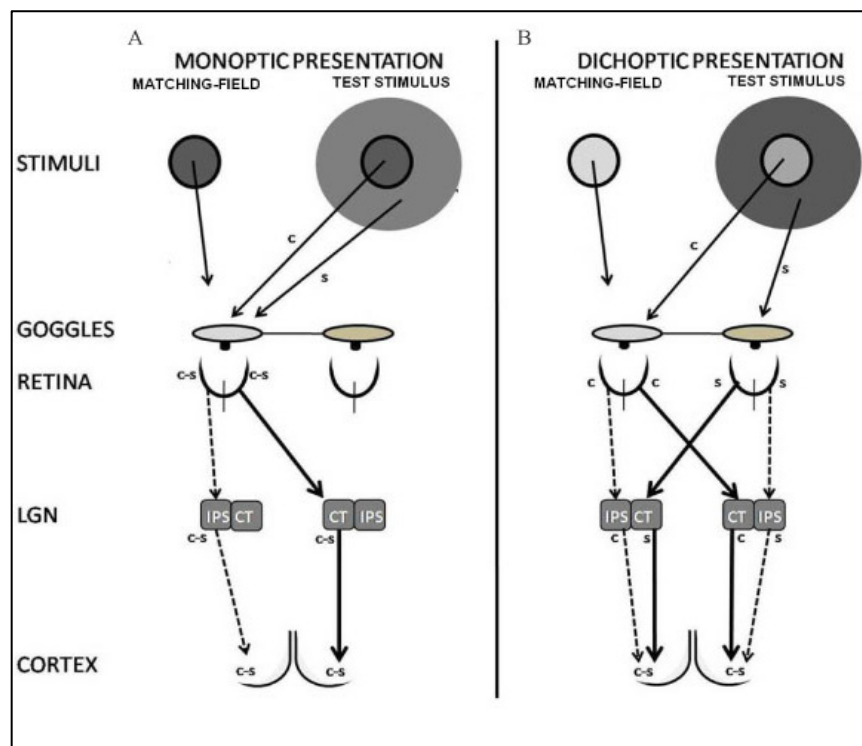


**FIGURA 1** - Estimulação circular simultânea gerada pelo sistema VISAGE. (esquerda) Estímulo de referência: Estímulo Circular Central (1°) e Estímulo Anular Periférico (3°). (direita) Estímulo Teste (1°). Estímulos central e periférico com luminância média de 45 cd/m<sup>2</sup> e 50% de contraste de Michelson.

sua apresentação feita pelo tempo que o sujeito testado achou necessário. Em condições monópticas, as interações centro-periféricas podem ocorrer em neurônios subcorticais e corticais. Na condição dicóptica, as interações centro-periféricas não podem ocorrer na retina e no núcleo geniculado lateral, isolando o componente cortical dessas interações (Figura 2).

Os participantes puderam fazer movimentos oculares e de cabeça livremente. Aos sujeitos testados, foi requerido que indicassem apertando um botão num controle próprio do sistema VISAGE se a percepção da oscilação temporal no estímulo teste foi mais forte ou mais fraca do que a percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Um método de escolha forçada com duas alternativas foi utilizado para ajustar a percepção da oscilação temporal no estímulo teste à percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Durante cada tentativa, o contraste do estímulo de referência sempre foi de 50 %, enquanto que o contraste do estímulo teste variou de acordo com as respostas de ajuste de percepção dos indivíduos testados. O contraste no estímulo teste foi diminuído quando o indivíduo indicou que a percepção da oscilação temporal no estímulo teste foi mais forte do que a percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência, e foi aumentado quando a percepção da

oscilação temporal no estímulo teste não se apresentou mais forte do que a percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Duas escadas de ajuste de contraste do estímulo teste foram usadas sequencialmente: uma começando em 0% de contraste e outra em 100% de contraste. O contraste no estímulo teste foi inicialmente ajustado em escala de 10 %, sendo aumentado na escada que iniciar em 0 % de contraste, e sendo diminuído na escada que iniciar em 100 % de contraste. Após uma alteração na resposta (de uma fraca percepção da oscilação temporal para uma forte percepção da oscilação temporal no estímulo teste, ou vice-versa), o sentido do ajuste de contraste foi revertido e a escala de ajuste foi diminuída. Sequencialmente, as escalas de ajuste de contraste usadas foram de 10%, 5%, 3%, 2%, e 1%. Na escala final de 1 % de contraste, duas reversões adicionais no sentido de ajuste foram obtidas, após as quais a tentativa foi finalizada e



**FIGURA 2** - Apresentação de estímulo teste e estímulo de referência segundo a condição monóptica (A) e dicóptica (B) e locais de interações laterais na via retinocortical. c, centro; s, surround; c-s, interação centro-surround; IPS, ipsilateral; CT, contralateral.

se assumido que a percepção da oscilação temporal no estímulo teste foi ajustada à percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência. Deste modo, em cada tentativa, duas medidas independentes da percepção da oscilação temporal no estímulo central de referência foram obtidas (uma de cada escada de ajuste de contraste). Uma única tentativa sempre foi completa em uma única sessão. Cada tentativa será repetida três vezes. A média e o desvio padrão de seis estimativas de ajuste da percepção da oscilação temporal dessas três tentativas foram calculados. As medidas da percepção da oscilação temporal foram repetidas com os estímulos central de referência e o estímulo periférico de referência sendo modulados em fase (0°) e em contra-fase (180°).

#### *ANÁLISE DOS DADOS*

Os resultados obtidos com o preenchimento dos questionários e com os resultados dos testes psicofísicos avaliados numericamente pelo sistema VISAGE foram armazenados em planilhas eletrônicas, utilizando o *software Microsoft® Office Excel® 2010*, e analisados no programa de análise estatística R 3.3.2., sendo os dados organizados em média e desvio padrão.

#### **RESULTADOS**

Os resultados dos grupos estudados foram todos avaliados em uma mesma frequência temporal de 3Hz, em condições de testes monóptico e dicóptico, em fases de 0 e 180 graus, sendo 26 sujeitos do grupo controle e 13 sujeitos do grupo de pacientes.

##### 4.1. Em dados de contraste limiar:

Não houve diferença entre os olhos direito e esquerdo quanto aos valores de contraste de ajuste da OTP,

para ambos os protocolos e para ambos os grupos de estudo. Assim, os dados de olhos direito e esquerdo foram adicionados a um único grupo. Como quase todos os dados apresentaram distribuição normal ou próxima da normal, as comparações estatísticas foram realizadas a partir de testes paramétricos.

#### *COMPARAÇÕES ESTATÍSTICAS*

##### *Protocolo Monóptico*

No protocolo monóptico, avaliou-se, por análise de variância de duas vias, a tendência de aumento ou diminuição da média do contraste de ajuste da OTP em função do aumento de fase de 0 para 180 graus, com relação à comparação entre controles e pacientes, para  $\alpha = 5\%$ . (Gráfico 1). Em fase de 0 graus, observou-se: média controle =  $9,4 \pm 5,1$  de contraste de ajuste (%); média paciente =  $13,3 \pm 5,6$  de contraste de ajuste (%). Em fase de 180 graus, observou-se: média controle =  $39,0 \pm 7,8$  de contraste de ajuste (%); média paciente =  $48,0 \pm 8,2$  de contraste de ajuste (%).

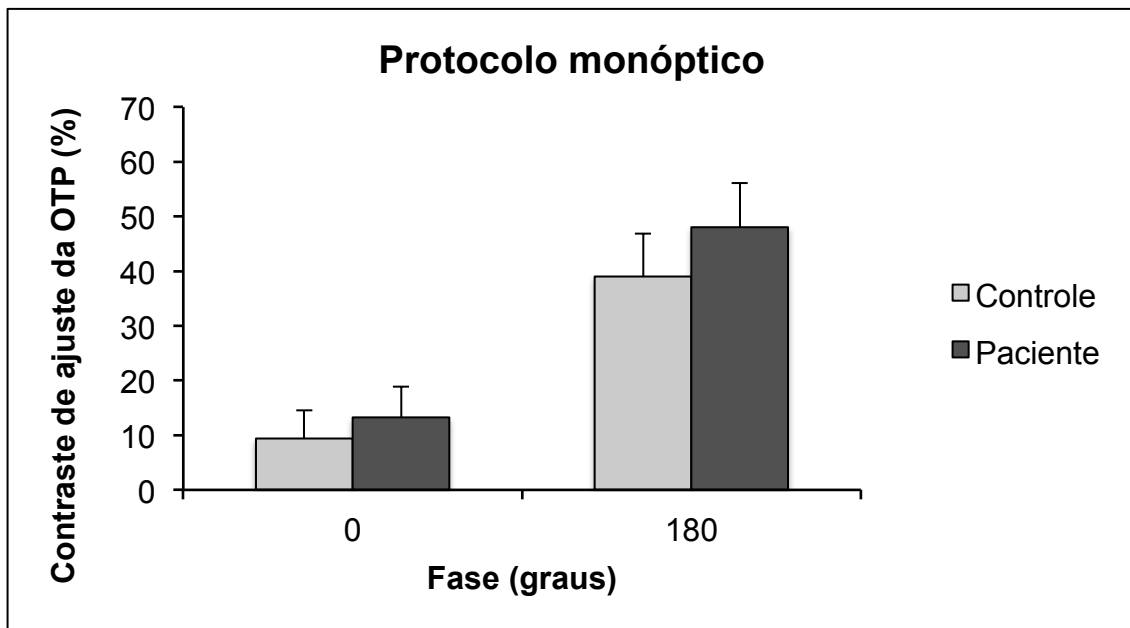
Para fins de confirmação, na comparação entre as fases, como esperado da fisiologia das vias visuais, como descrito na literatura, foi verificada diferença entre os contrastes de ajuste ( $F = 821,66$ ;  $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, foi verificado diferença quanto ao contraste de ajuste, com o grupo de pacientes apresentando em média valores maiores ( $F = 30,57$ ;  $p < 0,001$ ).

##### *Protocolo Dicóptico*

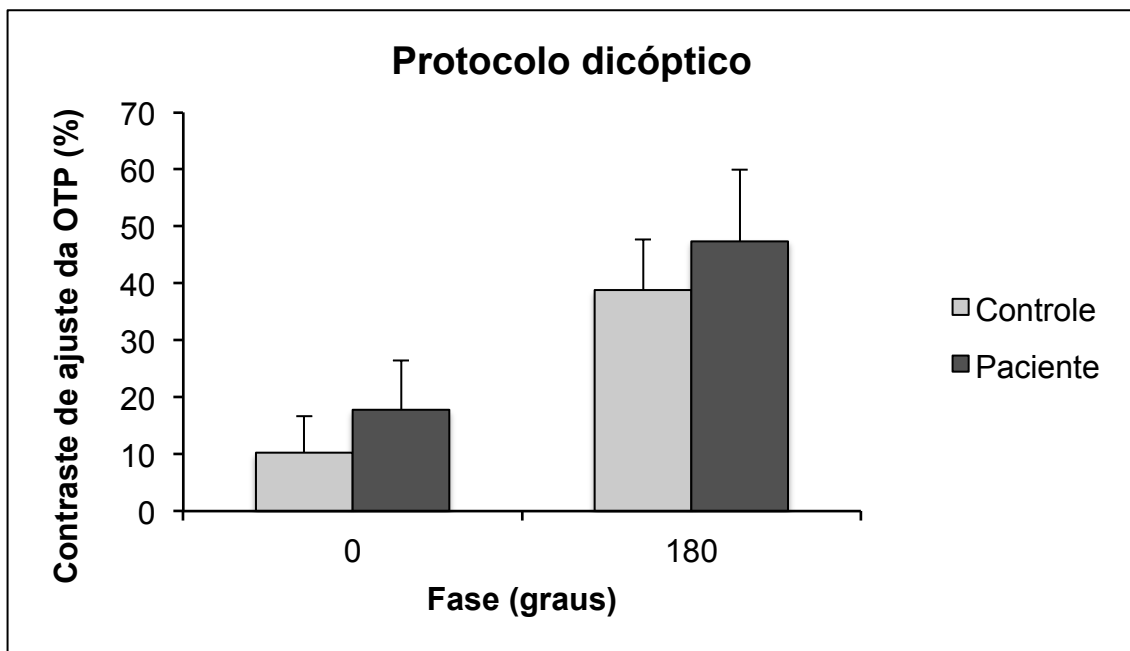
No protocolo dicóptico, avaliou-se, por análise de variância de duas vias, a tendência de aumento ou diminuição da média do contraste de ajuste da OTP em função do aumento de fase de 0 para 180 graus, com relação à comparação

entre controles e pacientes, para  $\alpha = 5\%$ . (Gráfico 2). Em fase de 0 graus, observou-se: média controle =  $10,3 \pm$

$6,4$  de contraste de ajuste (%); média paciente =  $17,8 \pm 8,7$  de contraste de ajuste (%). Em fase de 180 graus,



**GRÁFICO 1** - Média ( $\pm$  desvio padrão) do ajuste da OTP no estímulo central de referência em função da diferença de fase entre os estímulos central de referência e o estímulo periférico, para os grupos Controle e Paciente. A OTP no estímulo central de referência foi medida em 3 Hz, cujos os diâmetros dos estímulos central e periférico foram de  $1^\circ$  e  $3^\circ$  de campo visual, respectivamente, e em condições monóptica de apresentação dos estímulos.



observou-se: média controle =  $38,8 \pm 9,0$  de contraste de ajuste (%); média paciente =  $47,4 \pm 12,8$  de contraste de ajuste (%).

Ainda para fins de confirmação, na comparação entre as fases, como esperado da fisiologia das vias visuais, e como descrito na literatura, foi verificada diferença entre os contrastes de ajuste ( $F = 412,46$ ;  $p < 0,001$ ). Na comparação entre os grupos, foi verificado diferença quanto ao contraste de ajuste, com o grupo de pacientes apresentando em média valores maiores ( $F = 28,62$ ;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSSÃO

A idade é um importante dado de partida na avaliação de indivíduos em uso de antimaláricos. Pacientes mais velhos naturalmente apresentam maiores riscos de lesão por efeitos tóxicos dos medicamentos por conta da diminuição da resistência dos tecidos retinianos aos efeitos das drogas (MARMOR, 2014). Contudo, mesmo em pacientes jovens, deve-se considerar como fator de risco maior o tempo de exposição aos antimaláricos. O tempo médio de exposição dos sujeitos do grupo de pacientes foi de  $4,9 (\pm 3,9)$  anos para a cloroquina, próximo ao limiar de 5 anos indicado como fator de risco pela academia americana de oftalmologia (2016) e a academia britânica de oftalmologia (2017), preconizando um *screening* obrigatório anual dessas pacientes por essas escolas.

Outro fator de risco importante encontrado nesse estudo foi da dose total administrada por dia, o qual evidencia valores superiores à dose preconizada de 2.3 mg/kg de cloroquina

e 5,0 mg/kg de hidroxicloroquina pela academia americana (2017). Estudos recentes, como o de Leung et al. (2015) e Navajas et al. (2015), mostraram que doses acima da preconizadas aumentam em 25 a 40% o risco de desenvolvimento de maculopatia, justamente por atuarem sob o efeito cumulativo da droga no organismo ao longo dos anos.

Os dados obtidos nesse estudo psicofísico puderam corroborar com outros achados fisiológicos investigados em demais estudos semelhantes, os quais apontam a influência das interações centro-periféricas na resposta à percepção de contraste (KILAVIK, 2003; KREMERS et al., 2004; KOZYREV et al., 2007).

Os modelos de configurações adotados nesse estudo evidenciam um padrão de resposta comparável à outras amostras com configurações similares, como o estudo de Teixeira (2011), o qual abordava as mesmas dimensões de estímulos, porém em frequências temporais de 3, 6 e 12 Hz. Outro estudo realizado por Kremers (2007) mostrou que a resposta à percepção de estímulos também varia segundo o diâmetro da circunferência, tanto do estímulo central, quanto do estímulo periférico, embora nesse presente estudo ambos tenham se mantido em uma só medida.

Em relação ao padrão de estímulo em centro e periferia, pode-se destacar a interferência das interações dos campos contrastados em fases diferentes (0 e 180 graus) na resposta cortical e subcortical de ambos os grupos de estudo. Autores como Kremers et al. (2004) afirmaram que a capacidade de percepção de contraste em modelos psicofísicos semelhantes ao empregado nesse estudo é mais evidente

**GRÁFICO 2** - Média ( $\pm$  desvio padrão) do ajuste da OTP no estímulo central de referência em função da diferença de fase entre os estímulos central de referência e o estímulo periférico, para os grupos Controle e Paciente. A OTP no estímulo central de referência foi medida em 3 Hz, cujos os diâmetros dos estímulos central e periférico foram de 1° e 3° de campo visual, respectivamente, e em condições dicóptica de apresentação dos estímulos.

em configurações de contra-fase (180 graus). No modelo monóptico e dicóptico em 180 graus desse estudo, a diferença da média de percepção de contraste dos grupos controle e pacientes foi de 9,0 e 8,6, respectivamente, se mostrando superior às mesmas diferenças na configuração de 0 graus (fase). Sendo assim, os resultados admitidos nos testes do grupo controle e do grupo de pacientes, apontam que a percepção de contraste é mais evidente quando os estímulos de centro e periferia estão em contra fase (180 graus), ratificando novamente outros estudos anteriores (KREMERS et al., 2004; KOZYREV et al., 2007; KREMERS & RIMMELE, 2007).

Analisando o perfil de todas as respostas em ambas condições de 0 e 180 graus em ambos os testes monóptico e dicóptico, observa-se que as respostas do grupo controle se mantiveram sempre em um valor de média menor que o apresentado pelo grupo dos pacientes assintomáticos em uso de antimaláricos. Isso mostra que a capacidade de distinção de valores de contraste em sujeitos controle é possivelmente mais apurada.

Os componentes monóptico e dicóptico da pesquisa mostraram que os estímulos podem ser semelhantemente captados somente a nível cortical ou em todo o trajeto do componente neuronal visual, abrangendo desde a retina até o córtex. Dessa forma, é possível considerar a importância do componente subcortical isoladamente se for extraída uma diferença dos dados em condição monóptica pela condição dicóptica (D'ANTONA, 2008). Alguns autores, como Shevell (2011), afirmam inclusive que as interações laterais, e a consequente percepção de contraste, são mais fortes a nível cortical quando comparadas com o componente subcortical. Contudo, nesse estudo não se observou diferença considerável nos valores numéricos de percepção de

contraste entre os modelos de teste monóptico e dicóptico.

Embora outros estudos ainda precisem ser realizados para afirmar com precisão sobre o início exato da retinopatia fisiológica (LACAVA, 2010), por meio da interpretação de dados desse estudo – considerando que os sujeitos controle passaram pelos mesmos monitoramentos oftalmológicos que aqueles preconizados pelas principais academias –, é previsível que esses pacientes já estejam com algum grau microscópico e fisiológico de maculopatia medicamentosa mesmo não apresentando nenhuma sintomatologia oftalmológica.

## REFERÊNCIAS

- COSTA, T. L. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre o processamento visual básico. Tese de Doutorado em Psicologia Experimental. USP. 2014.
- D'ANTONA A. D., KREMERS J., & SHEVELL S. K. A cortical and a sub-cortical origin of lateral interactions in perceived temporal, variation. *Journal of Vision*, 2008.
- FIELD, C. et al. Information processing in the primate retina: circuitry and coding. *Annual Review of Neuroscience*, 30:1–30, 2007.
- KLEJNBERG, T., MORAES, H. V. Alterações oculares nos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico em acompanhamento ambulatorial. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo, v. 69, n. 2, p. 233-237. 2006.
- KOZYREV, V., SILVEIRA, L.C.L., & KREMERS, J. Linking lateral interactions in icker perception to lateral geniculate nucleus cell responses. *Journal of Physiology*, 581, 1083-1100. 2007.
- KREMERS, J., KOZYREV, V., SILVEIRA, L.C., & KILAVIK, B.E. Lateral interactions in the perception of icker and in the physiology of the lateral geniculate nucleus. *Journal of Vision*, 4, 643-63. 2004.

- LACAVA, A. C. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo , v. 73, n. 4, p. 384-389, Aug. 2010.
- MARMOR M. F., HU J. Effect of disease stage on progression of hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2014.
- PEIXOTO, M. A. Neuro-oftalmologia: Sistema sensorial - parte I revisão 1997-1999. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo , v. 65, n. 1, p. 118-136, jan. 2002 .
- TEIXEIRA, C. E. C.; SILVEIRA, Luiz C. L.; KREMERS, J. Lateral interactions in visual perception of temporal signals: cortical and subcortical components. *Psychol. Neurosci.* (Online), Rio de Janeiro , v. 4, n. 1, p. 57-65. 2011.
- TOSSATO, C. R. A função do olho humano na óptica do final do século XVI. *Scientiae Studia*, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 415-441. 2005

