

# Avaliação da toxicidade ocular por derivados da 4-aminoquinolona

## *Evaluation of ocular toxicity due to 4-aminoquinoline derivatives*

Raquel Goldhardt<sup>1</sup>  
Zélia Maria da Silva Corrêa<sup>2</sup>  
Maria Cláudia Eichenberg<sup>3</sup>  
Ítalo Mundialino Marcon<sup>4</sup>  
Antônio Vaccaro Filho<sup>5</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre altas dosagens de derivados da 4-aminoquinolona com alterações na acuidade visual, fundo de olho e campo visual. **Métodos:** Estudo prospectivo de 86 pacientes em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina (Plaquinol<sup>®</sup>) cuja visita inicial consistiu do exame da acuidade visual, biomicroscopia do segmento anterior do olho, oftalmoscopia binocular indireta, campimetria computadorizada (estímulo vermelho, programa 10.2-central), cálculo da dose diária e dose cumulativa usada pelo paciente. Consideradas doses cumulativas tóxicas de cloroquina  $\geq 100$  g e hidroxicloroquina (Plaquinol<sup>®</sup>)  $\geq 300$  g. **Resultados:** Todos os 86 pacientes examinados eram mulheres, média de idade = 45,08 anos (DP = 14,63), usando cloroquina (n = 13) ou hidroxicloroquina (n = 73). Verificou-se uma associação entre a exposição às drogas e a baixa da visão com significância estatística ( $p = 0,05$ ) e risco relativo = 0,3 (IC = 0,1-1,1). À fundoscopia, nenhum paciente usuário de cloroquina (dose não tóxica) apresentou alteração macular e 41,7% (n = 5) daqueles com doses tóxicas apresentaram alterações. No grupo da hidroxicloroquina, 21,8% (n = 13) apresentaram alterações fundoscópicas com doses não tóxicas, e 17,6% (n = 3) com doses tóxicas. Comparando pacientes com alterações campimétricas e aqueles sem alterações nos grupos usando cloroquina ( $p = 0,423$ ) e hidroxicloroquina ( $p = 0,999$ ), não houve diferença estatisticamente significativa entre alteração de campo visual e dose tóxica da droga. **Conclusão:** A perda visual maior ocorreu nos usuários de cloroquina. Esse dado ressalta a importância da medida da acuidade visual na avaliação e acompanhamento de pacientes em uso dos derivados da 4-aminoquinolona. Não foi observada diferença significativa entre os usuários de altas e baixas doses dos derivados da 4-aminoquinolona que apresentaram alteração de campo visual.

**Descritores:** Retina/efeitos de drogas; Acuidade visual/efeitos de drogas; Campos visuais/efeitos de drogas; Fundo de olho; Mácula lútea/efeitos de drogas; Doenças retinianas/induzido quimicamente; Escotoma/etiologia; Hidroxicloroquina/administração & dosagem; Hidroxicloroquina/toxicidade; Cloroquina/administração & dosagem; Cloroquina/toxicidade; Toxicidade de drogas; Estudo comparativo

<sup>1</sup> Residente do terceiro ano do Serviço de Oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre – RS.

<sup>2</sup> Oftalmologista responsável pelo Setor de Retina, Serviço de Oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre – RS.

<sup>3</sup> Residente do primeiro ano do Serviço de Oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre – RS.

<sup>4</sup> Chefe do Serviço de Oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre – RS, Professor Regente da Disciplina de Oftalmologia da Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre – RS.

<sup>5</sup> Residente do segundo ano do Serviço de Oftalmologia da Santa Casa de Porto Alegre – RS.

**Endereço para correspondência:** Av. Sen. Salgado Filho, 257/904 - Porto Alegre (RS) CEP 90010-221. E-mail: goldh@rede-rs.com.br

Recebido para publicação em 20.09.2001

Aceito para publicação em 04.03.2002

**Nota Editorial:** Pela análise deste trabalho e por sua anuência na divulgação desta nota, agradecemos à Dra. Juliana Maria Ferraz Sallum.

### INTRODUÇÃO

A cloroquina, derivado da 4-aminoquinolona, ficou conhecida pelo seu uso na profilaxia e tratamento da malária, e durante a 2ª Guerra Mundial<sup>(1,2)</sup>. A partir de 1950, a cloroquina foi usada em doses maiores no tratamento da artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e amebíase<sup>(1,3)</sup>.

Em 1955, a hidroxicloroquina, também derivada da 4-aminoquinolona e similar à cloroquina, foi introduzida no mercado para o tratamento de doenças do colágeno (especialmente lupus eritematoso sistêmico - LES), artrite reumatóide, e doenças crônicas da pele, incluindo lupus discóide e sarcoi-

dose<sup>(2)</sup>. Os efeitos adversos da hidroxicloroquina são semelhantes aqueles da cloroquina, mas há evidências que a incidência dos efeitos retinotóxicos são menores após o uso de hidroxicloroquina<sup>(4-5)</sup>.

A toxicidade ocular associada com agentes antimaláricos foi observada pela primeira vez em 1957 e em 1959, Hobbs e colaboradores reconheceram pela primeira vez a toxicidade retiniana associada ao uso de cloroquina<sup>(2-3)</sup>. O metabolismo dos derivados da 4-aminoquinolona é complexo e se dá pela absorção intestinal e acúmulo em tecidos como fígado, baço, pulmões e rins. Sua meia-vida aumenta proporcional à dose<sup>(6)</sup>. No olho, a cloroquina manifesta sua toxicidade graças a sua afinidade pelas estruturas pigmentadas do olho (coróide e epitélio pigmentar da retina (EPR))<sup>(2,6)</sup>. Manifestações tóxicas extra-retinianas como opacidades corneanas, alterações na íris, anormalidades da motilidade, da acomodação e do cristalino são mais freqüentes com uso da cloroquina<sup>(2,7)</sup>. A toxicidade da cloroquina é devido à quebra na barreira hematorretiniana<sup>(8-10)</sup> o que não ocorre na presença do grupo hydroxi que limita a habilidade da hidroxicloroquina atravessar esta barreira. Outras mudanças desencadeadas pela cloroquina são: branqueamento dos cílios (poliose), córnea verticilata por depósitos subepiteliais, diminuição da sensibilidade corneana e paralisia dos músculos extra-oculares. O sinal mais precoce de toxicidade é a perda de campo visual paracentral que pode preceder qualquer outra anormalidade fundoscópica ou eletrofisiológica. A alteração retiniana mais precoce ocorre na área parafoveal<sup>(1,11)</sup>, pelo aumento do anel de atrófico do epitélio pigmentar da retina (EPR) contornando a fóvea. Com o comprometimento da região foveolar há perda da visão central<sup>(1)</sup>. Num estágio mais avançado, irregularidades no epitélio pigmentar da retina e retina periférica, associadas a estreitamento das veias retinianas e palidez do disco óptico assemelham-se às distrofias tapetoretinianas primárias ou retinose pigmentar<sup>(1,12)</sup>.

Há evidências de que o fator mais importante na segurança da terapêutica é a dose diária<sup>(12)</sup>. Observou-se que: 1- doses  $\leq 250\text{mg}/\text{dia}$  de cloroquina, 2- dose cumulativa  $\leq 100\text{g}$  de cloroquina, 3- doses  $\leq 750\text{mg}/\text{dia}$  de hidroxicloroquina, ou 4- duração do tratamento inferior a ano diminui a incidência de retinopatia<sup>(12)</sup>. Altas doses de cloroquina ou hidroxicloroquina, freqüentemente de 250 a 750mg administradas diariamente durante 3 anos ou dose total superior a 300g, costumam causar séria toxicidade ocular<sup>(1-2,6)</sup>. Publicações anteriores estabeleceram que dose segura de cloroquina é 3,5mg/kg/dia e de hidroxicloroquina, 6,5mg/kg/dia<sup>(2,8)</sup>.

O estudo da progressão da doença, devido à toxicidade retiniana por cloroquina ou hidroxicloroquina, pode ser dividida de acordo com o tempo de uso e a dosagem prescrita em:

- 1 - Pré-maculopatia ou pré-retinopatia: caracterizada por acuidade visual normal e escotoma no campo central com estímulo vermelho, entre 4 e 9 graus de fixação. Se a droga é descontinuada o escotoma desaparece<sup>(2,6)</sup>.
- 2 - Maculopatia estabelecida: caracterizada por acuidade visual levemente reduzida (6/9 a 6/12), perda do reflexo foveolar, halo parafoveal discreto e palidez do EPR. Um esco-

toma central sutil para um campo visual com estímulo branco pode ser demonstrado. Estas alterações não progridem caso a droga seja descontinuada<sup>(2,6)</sup>.

- 3 - Maculopatia em “olho de boi”: associada com redução moderada da acuidade visual (6/18 a 6/24), hiperpigmentação foveolar central circundada por uma zona despigmentada e cercada por um anel hiperpigmentado. Na angiografia aparece um “defeito em janela” que corresponde às áreas de rarefação do epitélio pigmentar<sup>(2,6)</sup>.
- 4 - Maculopatia severa: caracterizada por marcada redução da acuidade visual (6/36 a 6/60), “pseudo-buraco” na fóvea e extensa atrofia do EPR circunjacente<sup>(2,6)</sup>.
- 5 - Maculopatia em estágio final: caracterizada por severa redução da acuidade visual, marcada atrofia do EPR e visualização dos vasos sanguíneos coróides maiores. As arteríolas da retina podem estar atenuadas e haver acúmulo de pigmento na retina periférica<sup>(2,6)</sup>.

Há evidências experimentais que a cloroquina fica concentrada no epitélio pigmentar retiniano e ali permanece por longo período mesmo após interrupção do tratamento. O aparecimento da retinopatia pode se dar até 7 anos após interrupção do tratamento<sup>(13)</sup>.

O tempo de aparecimento da maculopatia e a dose administrada, bem como métodos de diagnóstico precoce não foram precisamente definidos nas publicações científicas disponíveis.

---

## OBJETIVO

---

Avaliar a associação entre altas dosagens de derivados da 4-aminoquinolona com alterações na acuidade visual, fundo de olho e campo visual.

---

## MÉTODOS

---

Foram estudados prospectivamente 86 pacientes em uso de cloroquina (n=13) ou hidroxicloroquina (Plaquinol<sup>®</sup>) (n=73) encaminhados do ambulatório de dermatologia e avaliados no Departamento de Oftalmologia de Hospital Escola. A avaliação inicial dos pacientes consistiu de: 1- exame da acuidade visual utilizando-se a tabela Snellen (adequadamente iluminada), posicionada a 6 metros do paciente, 2- biomicroscopia do segmento anterior do olho, 3- oftalmoscopia binocular indireta sob midriase medicamentosa com tropicamida 10%, 4- campimetria computadorizada (Aparelho Humphrey 745, Humphrey Instruments, San Leandro, Ca) com estímulo vermelho e programa 10.2 (central), 5- registro da dose diária usada, 6- cálculo da dose cumulativa. Foram consideradas doses tóxicas de cloroquina  $\geq 100\text{g}$  de dose cumulativa e para os de hidroxicloroquina (Plaquinol<sup>®</sup>)  $\geq 300\text{g}$  de dose cumulativa. Os 86 pacientes incluídos no estudo não apresentavam outros problemas oculares.

Os dados foram analisados pelos programas EPI-INFO e SSPS.

## RESULTADOS

Os 86 pacientes examinados eram mulheres, com média de idade de 45,07 anos no grupo usuário de cloroquina (n=13) e de 45,08 anos no grupo usuário de hidroxiclороquina (Plaquinol®) (n=73). A raça branca foi prevaemente em 65 pacientes (75,6%), 10 pacientes eram negras, 9 amarelas e 11 mulatas.

A dose cumulativa da cloroquina apresentou uma mediana (p50) de 270.000 mg, sendo que 25% (p25) dos pacientes usavam doses menores que 116.715 mg e 75% (p75) usavam doses acima 625.500 mg. A dose cumulativa da hidroxiclороquina apresentou uma mediana (p50) de 99.600 mg, sendo que 25% (p25) dos pacientes usavam doses abaixo de 35.800 mg e 75% (p75) abaixo de 261.000 mg (Tabela 1).

A acuidade visual do OD foi na maioria (63 olhos) 73,3% entre 0,7 e 1,0 (Snellen). A acuidade visual no OE foi 67,4% (58 olhos) entre 0,7 e 1,0 (Tabela 2).

Entretanto, se compararmos as medidas das acuidades visuais entre os dois grupos, observaremos uma diferença estatisticamente significativa (p=0,05), com risco relativo de 0,3 indicando uma associação entre a exposição às drogas e a alteração na acuidade visual. Salientando a importância do exame da acuidade visual nas revisões para manter a liberação do uso da droga (Tabela 3).

A oftalmoscopia dos usuários de cloroquina em dose não-tóxicas, nenhum paciente apresentou alterações e 5/11 pacien-

tes (41,7%) usuários de doses tóxicas apresentaram alterações. O risco relativo foi de 2,8 (0,2-37,2) e p=0,792 o que não mostra associação entre achado fundoscópico comparando-se doses tóxicas com não-tóxicas. Nos usuários de hidroxiclороquina em doses não-tóxicas revelou 13/56 pacientes (23,2%) com alterações fundoscópicas. No grupo de usuários de doses tóxicas, somente 3/17 pacientes (17,6%) apresentaram alterações retinianas. O risco relativo foi de 0,8 (0,3 a 2,4) e o p=0,748 não apresentando diferença significativa nos achados fundoscópicos do grupo usuário de hidroxiclороquina comparando-se doses tóxicas com não-tóxicas. Isso mais uma vez vem mostrar a importância de ser realizado exame completo nas revisões para manter a liberação do uso da droga, incluindo o exame da acuidade visual.

Estes achados independem das idades dos pacientes já que conforme demonstrado acima não houve diferença significativa nas idades entre os dois grupos (Tabela 4).

Comparando-se os pacientes com campo visual alterado com os não-alterados nos grupos de hidroxiclороquina (p=0,999) (Tabela 5) e cloroquina (p=0,423) (Tabela 6), não observamos diferença estatisticamente significativa entre alteração de campo visual e dosagem da medicação, principalmente no grupo da hidroxiclороquina. Podemos observar uma tendência no grupo usuário de cloroquina a apresentar alterações quando utilizando dosagem tóxica (p=0,423) se comparado com os usuários da hidroxiclороquina (p=0,999).

Tabela 1. Distribuição das doses cumulativas (mg)

	Dose Hidroxiclороquina	Dose Cloroquina
Percentil 25	35.800	116.715
Percentil 50	99.600	270.000
Percentil 75	261.000	625.500

Tabela 2. Acuidade visual do olho direito e olho esquerdo

AV	OD		OE	
	Freqüência	%	Freqüência	%
1,0 a 0,7	63	73,3	58	67,4
0,66 a 0,5	15	17,4	17	19,8
0,33 a 0,25	4	4,7	8	9,3
0,16 a 0,1	2	2,3	1	1,2
Menor que 0,1	2	2,3	2	2,3

Tabela 3. Comparação das acuidades visuais entre grupos com risco relativo e probabilidade

	Plaquinol®	Cloroquina	RR / p
AV OD 1,0 - 0,7	55	8	RR= 0,5 (0,1 - 2,1)
AV OD menor que 0,7	18 (24,7%)	5 (38,5%)	P= 0,320
AV OE 1,0 - 0,7	53	5	RR= 0,2 (0,1 - 0,9)
AV OE menor que 0,7	20 (27,4%)	8 (61,5%)	P= 0,024
AV geral 1,0 - 0,7	50	5	RR= 0,3 (0,1 - 1,1)
AV geral menor que 0,7	23 (31,5%)	8 (61,5%)	P=0,05

RR= risco relativo

## DISCUSSÃO

Uma revisão de dados sobre rastreamento visual de pacientes em uso de hidroxiclороquina sendo acompanhados a cada seis meses durante um período de dez anos concluiu que um rastreamento oftalmológico regular não é necessário se a dose diária for menor que 6,5 mg/kg e a dose cumulativa menor que 200g<sup>(11)</sup>.

Weiner e colaboradores analisaram achados oculares em dois pacientes (49 e 60 anos) com hidroxiclороquina. O fundo de olho e a angiografia fluoresceínica revelaram maculopatia em olho de boi em ambos os olhos de um paciente e despigmentação perifoveal em ambos os olhos do outro paciente. Estes dois casos demonstraram que tanto a retinopatia periférica quanto a maculopatia podem se desenvolver em pacientes em uso de hidroxiclороquina por LES e que a função retiniana se mantém estável após descontinuação da droga<sup>(5,11)</sup>.

Tabela 4. Comparação entre achados fundoscópicos em usuários de doses tóxicas e não-tóxicas

	Fundoscopia	Doses tóxicas	Doses não-tóxicas	RR / p
Hidroxicloroquina	Alterado	3/17 (17,6%)	13/56 (23,2%)	0,8 (0,3 - 2,4) p= 0,748
	Não-alterado	14/17	43/56	
Cloroquina	Alterado	5/11 (41,7%)	0 (0%)	2,8 (0,2 - 37,2) p= 0,792
	Não-alterado	6/11	2/2	

RR= risco relativo

Tabela 5. Grupo usuário de hidroxicloroquina

	RR / p	CV Alterado		CV Não Alterado	
		Frequência	%	Frequência	%
Doses tóxicas	RR= 1,0 (0,4 - 2,4)	5/17	29,4	12/17	70,58
Baixas doses	P=0,999	16/56	28,6	40/56	71,42

RR= risco relativo

Nesse estudo foi avaliada a associação entre doses tóxicas e as consideradas não-tóxicas de cloroquina e hidroxicloroquina. Foram comparados os achados fundoscópicos alterados, alterações no campo visual central com estímulo vermelho e acuidade visual. Observamos uma tendência na associação, no grupo usuário de cloroquina, entre alteração de campo visual e uso de doses tóxicas. Já no grupo usuário da hidroxicloroquina, esta associação não ocorre o que vem corroborar com a maior segurança e frequência com que a droga tem sido prescrita e menos toxicidade no uso da hidroxicloroquina (Plaquinol®)<sup>(14)</sup>. Os achados fundoscópicos deste estudo coincidem com a literatura, mas se comparadas às alterações entre usuários de doses tóxicas e não-tóxicas não foi observada diferença significativa podendo os achados estarem relacionados com a medicação ou com a idade dos pacientes.

Este estudo não incluiu a tela de Amsler na avaliação dos pacientes porque, apesar deste ser um teste sensível em detectar escotomas paracentrais dentro dos 10° de fixação, não parece detectar alterações oftalmológicas subclínicas<sup>(15-16)</sup>.

A acuidade visual nos chama a atenção já que no grupo usuário da cloroquina ela foi significativamente pior. Comparando-se as medidas das acuidades visuais entre os dois grupos foi observada uma diferença estatisticamente significativa (p=0,05), com risco relativo de 0,3 indicando a associação entre a exposição às drogas e a alteração na acuidade visual. Salientamos, portanto, a importância do exame da acuidade visual no acompanhamento dos pacientes em uso deste tipo de medicação.

Não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes usuários de altas e baixas doses de derivados da 4-amino-

quinolona que apresentaram campimetria alterada. Isto vem confirmar a segurança no uso da hidroxicloroquina.

A detecção de 20 pacientes (23%) com alterações fundoscópicas e 31 pacientes (36%) com alteração campimétrica nos alertou sobre a necessidade de reavaliações mais frequentes, incluindo a campimetria central com estímulo vermelho, em usuários de derivados da 4-aminoquinolona para detecção mais precoce possível da maculopatia tóxica.

## CONCLUSÕES

A perda visual maior ocorreu nos usuários de cloroquina. Esse dado ressalta a importância da medida da acuidade visual na avaliação e acompanhamento de pacientes em uso dos derivados da 4-aminoquinolona. Não foi observada diferença significativa entre os usuários de altas e baixas doses dos derivados da 4-aminoquinolona que apresentaram alteração de campo visual.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the association between high doses of 4-aminoquinolone derivatives and loss of visual acuity, visual field defects, and fundus changes. **Methods:** Prospective study of 86 patients in use of chloroquine or hydroxychloroquine (Plaquinol®) whose initial visit consisted of visual acuity testing, anterior segment slit lamp examination, indirect ophthalmoscopy, computerized perimetry (red stimulus,

Tabela 6. Grupo usuário de cloroquina

	RR / p	CV alterado		CV Não alterado	
		Frequência	%	Frequência	%
Doses tóxicas	RR= 1,6 (0,4 - 6,7) P= 0,423	9/11	81,8	2/11	18,18
Baixas doses		1/2	50	1/2	50

RR= risco relativo

program 10.2-central), calculation of the daily and cumulative dose used. Cumulative toxic doses were considered  $\geq 100$  g for chloroquine and  $\geq 300$  g for hydroxychloroquine. **Results:** All examined eighty-six patients were women, the average age was 45.08 years in use of chloroquine (n=13) or hydroxychloroquine (n=73) (Plaquinol®). There was a marked correlation between the use of medication and decrease in vision (p=0.05) with a relative risk of 0.3 (CI 95% 0.1-1.1). Slit lamp examination of the anterior segment was unremarkable in all patients. Fundus examination of chloroquine patients taking nontoxic doses failed to reveal any abnormalities and 41.7% (n=5) of the patients using toxic doses had fundus abnormalities. In the hydroxychloroquine group, 21.8% (n=13) had fundus abnormalities while using nontoxic doses and only 17.6% (n=3) using toxic doses presented fundus abnormalities. Comparing the patients with and without visual field defect in the chloroquine group (p=0.423) and hydroxychloroquine group (p=0.999), there was no statistical difference between the visual field defect and the drug dosage. **Conclusion:** Loss of vision was greater in chloroquine patients. This information is relevant to stress the importance of visual acuity testing to follow-up patients treated with 4-aminoquinolone derivatives. The presence of visual field defects was not statistically different between patients on high or low doses of 4-aminoquinolone derivatives.

**Keywords:** Retina/drug effects; Visual acuity/drug effects; Visual fields/drug effects; Fundus oculi; Macula lutea/drugs effects; Retinal diseases/chemically induced; Scotoma/etiology; Hydroxychloroquine/administration & dosage; Hydroxychloroquine/toxicity; Chloroquine/administration & dosage; Chloroquine/toxicity; Drug toxicity; Comparative study

## REFERÊNCIAS

- Gass, J. Donald M. Toxic disease affecting the pigment epithelium and retina: chloroquine (Aralen®) and hydroxychloroquine (Plaquenil®) retinopathy. In: Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular disease: diagnosis and treatment. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1997. p.4557-73.
- Weinberg DV, D'Amico DJ. Retinal toxicity of systemic drugs. In: Albert DM, Jakobiec FA, editors. Principles and practice of ophthalmology: clinical practice. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p.3284-5.
- Hobbs HE, Sorsby A, Dreedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959;2:478-80.
- Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104:139-44.
- Weiner A, Sandberg MA, Gaudio AR, Kini MM, Berson EL. Hydroxychloroquine retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112:528-34.
- Kanski JJ. Acquired macular disorders. In: Kanski JJ editor. *Clinical ophthalmology*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. p.395-462.
- Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol* 1990;25:249-51.
- Blomquist PH. Screening for hydroxychloroquine toxicity. *Comp Ophthalmol Update* 2000;1:245-50.
- Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES. The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1726-31.
- Rynes RI. Ophthalmologic consideration in using antimalarials in the United States. *Lupus* 1996;5(Suppl 1):S73-4.
- Maturi RK, Folk JC, Nichols B, Oetting TT, Kardon RH. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1262-3.
- Weinberg DV. Toxic retinopathies. In: Yanoff M, Duker JS editors. *Ophthalmology*. London, UK: Mosby Internacional; 1999. p.1-4.
- Ehrenfeld M, Neshor R, Merin S. Delayed-onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1986;70:281-3.
- Fuchs FD, Wannmacher L. Outros agentes antiinflamatórios. In: Funchs D, Wannmacher L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.203-6.
- Cardoso RD, Chaves ACL, Farah ME. Maculopatias tóxico-medicamentosas e por irradiação. In: Abujamra S. *Retina e vítreo: clínica e cirurgia*. São Paulo: Roca; 2000. p.473-81.
- Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol* 1999;140:3-7.

# ABO ELETRÔNICO

Novo site

**Acesso: <http://www.abonet.com.br>**