

Rastreio da Retinotoxicidade pela Hidroxicloroquina

Ana Filipa Miranda¹, Sandra Sousa², Paula Telles¹, Pedro Gonçalves², José Canas da Silva², Nuno Campos¹

¹Centro de Responsabilidade de Oftalmologia do Hospital Garcia de Orta

²Serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta

RESUMO

Na última metade do século XX, assistiu-se ao desenvolvimento de múltiplos fármacos com novos mecanismos de ação para o tratamento da artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistémico (LES) e outras doenças auto-imunes. Contudo, os antigos anti-palúdicos de síntese (APS), principalmente a hidroxicloroquina (HCQ), têm-se mantido como fármacos relevantes no tratamento da AR e do LES. A preocupação central com o tratamento continua a ser a potencial toxicidade retiniana que, embora seja rara, é potencialmente irreversível, o que torna indispensável a sua deteção precoce. Estudos recentes têm sugerido a avaliação complementar aos campos visuais com electroretinograma multifocal (mfERG), tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT) e autofluorescência de fundo (FAF) de forma a detectar mais precocemente a maculopatia. Esta revisão pretende abordar as principais indicações dos APS nas doenças reumatológicas, a retinotoxicidade associada à HCQ e os mais recentes métodos de rastreio da mesma.

Palavras-chave

Hidroxicloroquina; retinotoxicidade; electroretinograma multifocal; tomografia de coerência óptica *spectral domain*; autofluorescência de fundo.

ABSTRACT

In the latter half of the 20th century, many drugs with different mechanisms of action were developed for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune disorders. However, the anti-malarial drugs, specially hydroxychloroquine (HCQ), are still relevant in the RA and SLE treatment. The main concern with its use is the rare but potentially irreversible retinal toxicity, making its early diagnosis very important. Recent studies suggested that early maculopathy could be better detected with multifocal electroretinogram (mfERG), spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) and fundus autofluorescence (FAF) in addition to the visual fields.

In this review the principal indications of the anti-malarial drugs in rheumatology, retinal toxicity associated with HCQ and the recent screening recommendations will be addressed.

Key-words

Hydroxychloroquine; retinal toxicity; multifocal electroretinogram; spectral domain optical coherence tomography; fundus autofluorescence.

INTRODUÇÃO

Na última metade do século XX, assistiu-se ao desenvolvimento de múltiplos fármacos com novos mecanismos de ação para o tratamento da artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistémico (LES) e outras doenças sistémicas auto-imunes. Contudo, os antigos anti-palúdicos de síntese (APS), principalmente a hidroxicloroquina (HCQ), têm-se mantido como um dos fármacos relevantes no tratamento da AR e do LES. A preocupação central do tratamento com APS continua a ser o seu potencial de toxicidade retiniana que, embora seja rara, é potencialmente irreversível, o que torna indispensável a sua deteção precoce, prévia ao surgimento de alterações à fundoscopia. Os autores fazem uma revisão das principais indicações dos APS nas doenças reumatológicas, da retinotoxicidade associada e principais métodos de rastreio da mesma considerados atualmente.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A cloroquina (CQ) e a HCQ são compostos químicos classificados como 4-aminoquinolinas, estruturalmente semelhantes entre si, diferindo apenas na existência de um grupo hidroxilo na formulação da HCQ, em vez de um grupo etilo presente na CQ. Esta diferença estrutural, confere à HCQ uma menor toxicidade, mantendo a mesma eficácia do grupo^{1,2,3,4,5}.

Os APS são fármacos administrados por via oral, com uma semivida de 1 a 2 meses e um efeito clínico tardio que pode demorar cerca de 3 a 6 meses a ser atingido^{2,3,6}. Os dois fármacos têm características farmacocinéticas semelhantes, mas podem apresentar variações interpessoais².

São fármacos hidrossolúveis, bem absorvidos a partir do trato gastrointestinal, ligando-se posteriormente às proteínas plasmáticas e a elementos celulares, nomeadamente a plaquetas, monócitos e linfócitos^{2,6}.

O pico máximo de concentração plasmática é atingido após 8 horas e as concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis até 24 semanas após a ingestão. Cerca de 15 % dos APS são metabolizados pelo citocromo P450 no fígado, e a sua excreção é maioritariamente renal (50-70%)^{2,6}. Uma característica particular destes fármacos é a sua distribuição tecidual. Estes depositam-se sob a forma de vesículas, podendo permanecer nos tecidos por períodos longos, de 5 a 9 anos. A sua distribuição é menor no tecido adiposo, ósseo e ao nível do sistema nervoso central e apresentam uma elevada distribuição nos tecidos ricos em melanina, tais como a pele e a retina. Estes últimos, funcionam como reservatórios, facto determinante para os seus efeitos benéficos

significativos na pele e tóxicos na retina². As doses habitualmente usadas no tratamento das doenças reumáticas são entre 200 a 400mg/dia de HCQ e 250mg/dia de CQ^{4,7}.

Os APS são fármacos imunomoduladores com vários mecanismos de ação conhecidos¹.

Sabe-se que os principais mecanismos envolvidos na modulação do sistema imunitário são: a interferência com a acidificação lisossomal e a consequente inibição da proteólise, quimiotaxia, fagocitose e apresentação antigénica; a diminuição da produção de citocinas, especialmente IL-1 e IL-6; a inibição da fosfolipase A2 e o antagonismo aos efeitos das prostaglandinas; o bloqueio à absorção e ao desenvolvimento de reações cutâneas desencadeadas pelos raios UV; o aumento da densidade mineral óssea; a inibição da sinalização dos recetores das células B e T; a inibição das metaloproteinases e, mais recentemente, foi também demonstrado que a HCQ inibe a sinalização dos *Toll-like receptors*, destacando-se assim um novo e importante mecanismo que vem contribuir para a melhor compreensão da utilidade destes fármacos nas doenças autoimunes^{1,2,3,4,6,8}.

O interesse crescente nos últimos anos por esta classe de fármacos, tem ampliado o espectro de doenças que podem ser beneficiadas com a sua utilização. Alguns estudos demonstraram a redução do risco cardiovascular em doentes medicados com APS, devido ao seu efeito hipoglicémico e consequente controlo da diabetes *mellitus* e também a redução dos níveis séricos de colesterol total e triglicéridos^{1,2,3,6}.

A HCQ parece ser eficaz contra algumas infeções bacterianas e virais, tais como a *Coxiella burnetii*, o vírus da imunodeficiência humana, o Corona vírus, e o vírus Influenza^{1,2,3,6,8}. Alguns estudos sugeriram também um efeito significativo na prevenção de eventos trombóticos arteriais ou venosos^{1,2,8,9}, e um efeito protetor da HCQ no desenvolvimento de neoplasias em doentes com LES^{1,8,9}.

APLICAÇÕES EM REUMATOLOGIA

Os APS, sobretudo a HCQ, são largamente utilizados no tratamento da AR e do LES, devido à sua eficácia comprovada e reconhecida há mais de meio século^{1,3,4,5,6,7,8}. Estes fármacos parecem igualmente ter algum efeito em outras doenças reumáticas, tais como o reumatismo palindrômico, a dermatomiosite, a fascite eosinofílica, a paniculite lúpica e o lupus discoide^{1,2,3,4,5,7}.

A HCQ é também utilizada desde há vários anos no tratamento do síndrome de *Sjögren* primário, contudo uma revisão sistémica recente, apenas relatou a existência de pequenos ensaios que não demonstraram benefício

significativo comprovado^{4,8}. Alguns estudos recentes demonstraram também benefício clínico na redução dos eventos trombóticos nos doentes com síndrome dos anticorpos anti-fosfolipídicos primário e secundário^{2,3,8}.

No tratamento da AR, a HCQ é geralmente utilizada em associação com outros fármacos, tais como o metotrexato, a sulfasalazina e/ou leflunomida, em esquemas duplos ou triplos, sendo este último muito utilizado, seguro, bem tolerado, constituindo assim uma boa alternativa às terapêuticas biológicas mais caras^{1,2,4,8}.

A HCQ pode também ser usada em monoterapia em doentes com baixa atividade da doença e na ausência de fatores de risco de mau prognóstico. São medicamentos com início de ação tardio, mas com bons resultados a longo prazo. Contudo, nenhum estudo mostrou evidência no atraso na progressão radiográfica^{4,6}.

No tratamento do LES, a eficácia dos APS está largamente documentada especialmente para as manifestações cutâneas. Outras manifestações, tais a serosite, a artrite e o envolvimento hematológico parecem igualmente beneficiar da terapêutica com HCQ^{6,8}. Apesar da HCQ não estar indicada como primeira linha para o tratamento da nefrite lúpica, estudos recentes sugerem que o seu uso pode atrasar o início do envolvimento renal^{6,8}. Além disso, a utilização de APS em doentes com LES está associado ao aumento da sobrevida dos doentes, à diminuição de dano diminuição de dano acumulado, à menor taxa de infecções e ainda ao atraso da progressão da doença. A descontinuação do fármaco está associada ao aumento do risco de agudizações^{2,3,6,8,9}.

A HCQ é segura durante a gravidez e amamentação e reduz o risco de anomalias cardíacas fetais em grávidas com a presença de anticorpos anti-SSA/SSB positivos. Todos estes dados sugerem que todos os doentes com LES, incluindo crianças e grávidas, deverão ser medicados com HCQ, independentemente das manifestações clínicas apresentadas^{1,6,8,9}.

Os APS são fármacos com um bom perfil de segurança, contudo, estão descritos vários efeitos secundários, sobretudo com a utilização da CQ. Os mais frequentes são os eventos gastrointestinais (10%) e os cutâneos (3%) que correspondem também aos eventos menos graves e facilmente controlados com diminuição da dose ou suspensão do medicamento. Os efeitos mais graves são os efeitos oculares, tais como a queratopatia, a disfunção ciliar, as cataratas, a retinopatia e os eventos neuromusculares^{1,2,4,5,7,10}.

Os APS estão contraindicados em doentes com história de hipersensibilidade conhecida ou em doentes com retinopatia prévia. É necessário algum cuidado em doentes com patologia neuromuscular, psicótica e ainda, em indivíduos com enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase devido à hemólise que o fármaco raramente pode desencadear^{1,6,8}.

RETINOTOXICIDADE

A retinotoxicidade da HCQ é rara relativamente às centenas de doentes medicados com o fármaco. Um estudo com quase 4000 doentes mostrou uma prevalência de 0,65%, embora se tenha verificado um aumento marcado com a duração do tratamento, excedendo 1% após 5-7 anos¹¹. No entanto, a retinopatia provocada pela HCQ possui um especial relevo em Oftalmologia uma vez que, após a sua suspensão, pode haver pouca ou nenhuma recuperação visual, ocorrendo, por vezes, progressão da perda de visão^{12,13,14,15}.

O mecanismo exato de lesão é desconhecido, no entanto, sabe-se que a HCQ se concentra nos tecidos oculares pigmentados, como o epitélio pigmentado da retina (EPR), onde se liga à melanina, e aí permanece por períodos prolongados de tempo, mesmo após a cessação da terapêutica. No entanto, não há características anatómicas do EPR que se correlacionem com a maculopatia padrão em olho de boi, vista nas fases finais da toxicidade por HCQ, que poupa a área foveal. Dois estudos histopatológicos na retinopatia avançada provocada por CQ em seres humanos revelaram destruição de cones e bastonetes, com preservação dos cones foveais, o que explicaria o aparecimento da conhecida maculopatia. A acumulação de células carregadas de pigmento, possivelmente devido à sua migração do EPR, também tem sido demonstrada nas camadas nuclear e plexiforme externas. Foi sugerido que o metabolismo do EPR é primariamente afectado, com perturbação da sua função de fagocitose das células fotorreceptoras. Isto resulta em alterações degenerativas do EPR, levando a migração, seguida de degeneração de fotorreceptores. Estudos em animais mostraram, no entanto, que as primeiras alterações histopatológicas reversíveis são corpos citoplasmáticos membranosos que se acumulam nas células ganglionares e alterações degenerativas nos segmentos externos da camada de fotorreceptores. Assim, inicialmente o fármaco pode destruir as células ganglionares e fotorreceptoras, com envolvimento posterior do EPR. A HCQ é menos tóxica que a CQ, o que pode ser devido à adição do grupo hidroxilo que limita a sua capacidade em atravessar a barreira hemato-retiniana. A quebra desta barreira pela CQ já foi demonstrada, o mesmo não se verificando para a HCQ^{14,16}.

A característica clínica mais conhecida da retinopatia por HCQ é, como referido previamente, a maculopatia bilateral em olho de boi. Nesta fase da doença, uma área de hipopigmentação do EPR é evidente na mácula central, poupada uma pequena ilha foveal. Caso a exposição persista, a atrofia do EPR pode gradualmente espalhar-se ao restante fundo. Existem alguns casos descritos de despigmentação contínua e perda funcional após vários anos de



Fig. 1 | Mecanismo fisiopatológico de lesão. CQ, cloroquina; HCQ, hidroxicloroquina; EPR, epitélio pigmentado da retina; CNE, camada nuclear externa; CPE, camada ple-xiforme externa.

suspensão do fármaco. Desconhece-se se isto representa lesão por um reservatório persistente de HCQ (por exemplo na melanina) ou uma descompensação de células lesadas durante o período de exposição¹⁷. Existem também casos descritos de edema macular cistóide e formação de membranas epiretinianas anos após a suspensão do fármaco¹⁵. Segundo um estudo recente, a preservação da membrana limitante externa no OCT macular tem um valor prognóstico positivo relativamente aos efeitos tóxicos provocados pela HCQ após a sua suspensão. Este facto pode estar associado a regeneração da camada de fotorreceptores e melhoria funcional visual na perimetria¹².

A CQ e, embora menos frequentemente, a HCQ podem causar depósitos intraepiteliais verticilados corneanos. Embora este achado não seja um marcador directo de lesão retiniana, o seu aparecimento sugere retenção do fármaco, necessidade de rastreio regular e possível suspensão do mesmo¹⁷. Segundo um estudo estes depósitos ocorrem em 95% dos doentes medicados com CQ e em menos de 10% com a HCQ¹⁸.

RASTREIO DA RETINOTOXICIDADE

O objectivo do rastreio é a detecção da retinopatia suficientemente cedo de forma a evitar perda funcional significativa (especialmente da visão central). Embora não existam discordâncias acerca da potencial gravidade da retinotoxicidade, o rastreio só fará sentido se for custo-eficaz, ou seja, depende da prevalência da toxicidade e da sua capacidade em prevenir efeitos clínicos adversos. Assim, por um

lado o objectivo do rastreio deve ser o reconhecimento da toxicidade previamente ao aparecimento da retinopatia em “olho de boi” na fundoscopia mas por outro lado só faz sentido a sua realização em situações em que a sua prevalência o justifique, quer pela existência de factores de risco ou por duração de tratamento prolongada. Não é claro, ainda assim, se o rastreio permite prevenir definitivamente a toxicidade provocada pela HCQ.

A American Academy of Ophthalmology (AAO) actualizou em 2011 as recomendações para o rastreio da retinotoxicidade provocada pela HCQ¹⁹. De acordo com este documento os factores associados a maior risco são: duração do tratamento > 5 anos, dose cumulativa > 1000g, dose diária > 400 mg/dia (ou >6,5mg/Kg/dia), idade mais avançada, disfunção hepática ou renal e doença retiniana concomitante (particularmente maculopatia)¹⁹. A actualização das recomendações diferem das publicadas em 2002 em alguns aspectos. Remove a grelha de Amsler da lista de técnicas de rastreio aceitáveis e recomenda que os campos visuais 10-2 sejam suplementados com testes objetivos como o electroretinograma multifocal (mfERG), tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT) e autofluorescência de fundo (FAF). Enfatiza o valor da fundoscopia para detecção de patologias retinianas não relacionadas que podem dificultar o reconhecimento da toxicidade, mas as alterações fundoscópicas não são consideradas suficientemente sensíveis para rastreio^{14,19}. Não se alteraram as recomendações quanto à periodicidade da observação de doentes sem factores de risco de toxicidade, que deve ser feita quando o fármaco é iniciado e anualmente após os 5 anos. Caso esteja presente algum dos factores de risco citados previamente o rastreio deve ser desde logo realizado anualmente. A avaliação inicial

Procedimentos recomendados	
Campos visuais	Interpretar com limiar baixo de anormalidade; repetir se alterado
+ um ou mais dos seguintes:	
SD-OCT	
mfERG	
FAF	

Fig. 2 | Exames recomendados para rastreio da retinotoxicidade pela American Academy of Ophthalmology. SD-OCT, tomografia de coerência óptica *spectral domain*; mfERG, electroretinograma multifocal; FAF, autofluorescência de fundo.

pretende detectar retinopatias não relacionadas e permite obter resultados de exames sem a influência do fármaco de forma a, futuramente, facilitar comparações e interpretações¹⁹. A Fig. 2 resume as recomendações da AAO.

Não são recomendados como rastreamento a retinografia, o OCT *time-domain*, o electroretinograma *full-field*, a grelha de Amsler, o teste de visão cromática ou o electroculograma. A angiografia fluoresceínica pode reconhecer defeitos subtis no EPR, no entanto não mostrou ser mais sensível que os testes não invasivos recomendados¹⁹.

Campos visuais

A perimetria deve ser realizada com padrão 10-2 com estímulo de luz branca de forma a obter uma alta resolução da região macular^{19,20}. A possível excepção e utilização do padrão 24-2 é a existência, por exemplo, de glaucoma concomitantemente. Não é recomendada, no entanto, a mudança rotineira entre protocolos, que poderá atrasar a detecção de toxicidade²⁰. A repetição da perimetria 10-2 é recomendada sempre que surjam alterações parafoveais ou centrais de forma a determinar se estas são reprodutíveis, mesmo se forem subtis ou de significado incerto. Devemos prestar especial atenção a diminuições dos limiares na área de risco, isto é, a 2-6° do centro. Reduções de 4-8dB devem ser reconhecidos como positivos quando formam um anel total ou parcial paracentral²⁰. Na maioria dos doentes verifica-se um envolvimento mais frequente do hemisfério superior que do inferior, particularmente em lesões precoces²⁰. No

caso de toxicidade avançada a perimetria mostrará um escotoma paracentral desenvolvido (com ou sem perda de sensibilidade central)¹⁹, conforme exemplificado na Fig.3. A perda de sensibilidade parafoveal nos campos visuais pode surgir previamente a alterações visíveis à fundoscopia^{13,19}.

Foi sugerido que a utilização de um estímulo de luz vermelha poderia ser mais sensível e mostrar escotomas de forma mais clara, embora à custa de perda de especificidade. Este facto ainda não se encontra comprovado e não é consensual^{14,21,22}. Existem também estudos com microperimetria realizados em doentes sem evidência de retinotoxicidade que mostraram redução da sensibilidade retiniana, com diferenças na *mean sensitivity* face aos controlos^{23,24}.

Resumindo, é importante que os oftalmologistas estejam familiarizados com os padrões que indicam toxicidade: na perimetria 10-2 com estímulo de luz branca (a mais recomendada) a existência de um defeito em anel parcial ou completo entre os 2-6° com preservação da sensibilidade central; no padrão 24-2 um escotoma central afectando um ou mais dos 4 pontos da área de fixação; no padrão 10-2 com estímulo vermelho um defeito mais difuso central ou paracentral²⁰.

SD-OCT

O SD-OCT pode mostrar reduções de espessura localizadas das camadas da retina na região parafoveal. A perda da linha de separação entre o segmento externo e interno dos fotorreceptores, segundo alguns autores, pode ser um sinal objectivo precoce de dano parafoveal. Este sinal, denominado “flying saucer”, inclui preservação das estruturas retinianas externas na fóvea central, perda perifoveal da junção do segmento externo e interno dos fotorreceptores e redução da espessura das camadas externas nesta localização, bem como perda variável da depressão foveal normal²⁵. Estas alterações não são possíveis de detectar com segurança com OCT *time-domain*^{14,19}. Outros autores consideram improvável que as alterações retinianas nos segmentos externos observadas no OCT sejam o sinal mais precoce de toxicidade, estando estas muito provavelmente localizadas nos segmentos mais internos^{13,14,26,27}. De qualquer forma, o dano mais precoce nas camadas mais internas e externas inclui normalmente a retina inferior, pelo que a sensibilidade do rastreamento com SD-OCT pode ser aumentada realizando cortes verticais para além dos horizontais^{14,26}. Alguns casos mostraram alterações proeminentes no SD-OCT previamente a perda de campo visual^{14,19}. Este facto não é, no entanto, consensual, uma vez que existe um subgrupo de doentes com toxicidade por HCQ que apresentam campos visuais com perdas típicas sem alterações estruturais óbvias no SD-OCT²¹. Assim, considera-se que a

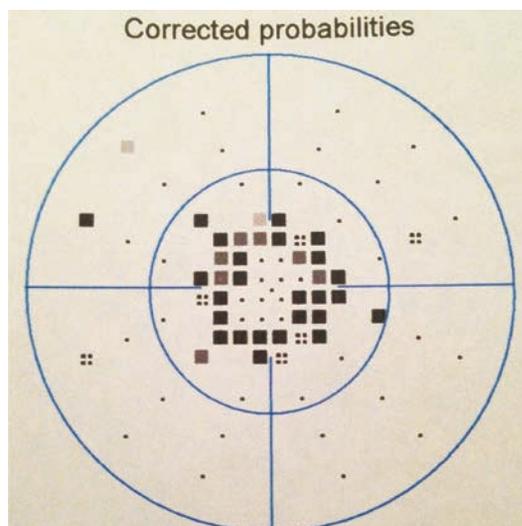


Fig. 3 | Representação dos resultados das probabilidades corrigidas de um doente medicado com hidroxicloroquina há mais de 20 anos. Apresenta um anel de perda de sensibilidade paracentral.

utilização de ambos os testes permite um rastreio mais eficaz na detecção e/ou confirmação da toxicidade precoce²¹.

FAF

Os resultados da FAF correspondem às características da lipofuscina no EPR. As suas imagens mostram alterações quando a toxicidade é moderada ou grave.¹⁴ Pode apresentar defeitos subtis do EPR com hipofluorescência ou zonas de dano de fotoreceptores com hiperfluorescência por fagocitose aumentada dos segmentos externos e acúmulo de lipofuscina. Um estudo tentou determinar as alterações de acordo com a gravidade da toxicidade. Assim, a primeira alteração observada foi um anel pericentral estreito de hiperfluorescência. De seguida o anel é atenuado e verifica-se uma hipofluorescência progressiva que termina em perda generalizada do EPR²⁸. Neste estudo, um dos doentes apresentava alterações na FAF apesar de oftalmoscopia e angiografia fluoresceínica normais²⁸. Alguns casos mostraram anormalidade na FAF previamente à perda de campo visual^{14,19}. Tem como vantagens em relação a angiografia o facto de ser mais rápida e não invasiva.

mfERG

O mfERG permite detectar actividade localizada das células bipolares e dos cones no pólo posterior e pode documentar objectivamente depressões paracentrais localizadas na retinopatia por HCQ e CQ. Há evidências que mostram que o mfERG pode ser mais sensível a perda funcional paracentral que os campos visuais 10-2, grelha de Amsler ou teste de visão cromática^{13,14,19,28,29}. As alterações no mfERG foram mais frequentes que as anormalidades morfológicas na FAF, parecendo ser o teste mais sensível para detectar perda funcional retiniana provocada por HCQ^{28,29,30}. Assim como na FAF, campos visuais e SD-OCT, no mfERG a primeira região afectada é a pericentral, progredindo para central e generalizada²⁸. A perda de amplitude paracentral (anéis 2-4), particularmente com prolongamento dos tempos de latência, é o padrão mais específico de retinotoxicidade por HCQ^{13,30}. As reduções de amplitude das ondas são mais frequentemente observados que os atrasos do tempo implícito, desconhecendo-se qual das duas é a alteração mais precoce, sendo, no entanto, semelhante a distribuição regional das alterações nos dois parâmetros^{29,31}.

A importância do mfERG depende do estágio da doença. É mais útil nos estádios mais precoces para demonstrar ou confirmar lesão e requer análise dos vários anéis para maximizar o reconhecimento da perda em forma de anel¹⁴. Apartir do momento em que a perda parafoveal se torna óbvia no SD-OCT (doente com toxicidade moderada), o mfERG é menos útil para o diagnóstico já que apenas confirma o que

já é evidente. Da mesma forma, tem pouco valor diagnóstico em doentes com toxicidade grave, com lesão dramática no SD-OCT, FAF e fundoscopia.

TRATAMENTO E SEGUIMENTO

Não existe tratamento comprovadamente eficaz para a toxicidade provocada pela HCQ além da cessação do fármaco. Ainda assim, como já referido, a sua suspensão não impede em todos os casos a progressão da retinotoxicidade.

A HCQ é um fármaco validado e para muitos doentes uma forma eficaz e segura de controlar uma doença sistémica grave. A sua cessação acarreta riscos de agravamento da doença ou necessidade de adicionar outros fármacos (ex. corticóides ou anti-metabolitos) com os efeitos secundários que lhes estão associados. Apresenta poucos efeitos sistémicos tóxicos e não deve ser suspensa com uma simples suspeita de lesão retiniana. A decisão de alterar a medicação deve ser tomada em conjunto com o reumatologista explicando ao doente as implicações sistémicas e oftalmológicas que a decisão terá. Existem recomendações no sentido de verificar as alterações sugestivas de toxicidade precoce utilizando 2 testes independentes antes de sugerir a sua suspensão. O ritmo de dano parece ser lento o suficiente para que haja tempo para realização ou repetição de testes adicionais quando existe ambiguidade e esta atitude é preferível à suspensão do fármaco de forma desnecessária^{19,21}.

Os doentes com toxicidade muito provável ou comprovada podem beneficiar de um ERG *full-field* para avaliar o grau de lesão extra-macular. Se o exame mostrar uma redução de atividade, os doentes não devem continuar o fármaco excepto se indispensável para manutenção da qualidade de vida e tendo a perda grave de visão como um efeito secundário aceitável¹⁹.

Se o fármaco é descontinuado por suspeita de toxicidade, a reavaliação é recomendada após 3 meses e anualmente até os achados se encontrarem estabilizados¹⁹.

CONCLUSÕES

A HCQ continua a ser um fármaco eficaz e seguro no tratamento de muitas doenças reumatológicas, sendo a retinotoxicidade um dos efeitos mais raros e, no entanto, mais temidos associados à sua utilização. Estudos recentes têm sugerido a avaliação complementar aos campos visuais com mfERG, SD-OCT e/ou FAF de forma a detectar mais precocemente a maculopatia. O primeiro parece ser o teste mais sensível para essa avaliação.

BIBLIOGRAFIA

1. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinic Rev Immunol*. 2011; 42;145-153.
2. Palop M. Antipaludicos: actualizacion de su uso en enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2006;2;190-201.
3. Katz SJ, Russell A. Re-Evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011; 23;278-281.
4. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *British Journal of Rheumatology*. 1997; 36;799-805.
5. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57(10);582-587.
6. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow Ws, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythemaosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opinion Drug Saf*. 2011;10(5);705-714.
7. Araiza-Casillas R, Cárdenas F, Morales Y, Cardiel MH. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus*. 2004;13;119-124.
8. Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in humam disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013;43;264-272.
9. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1);20-8.
10. Peponis V, Kytтары VC, Chalkiadakis SE, Bonova S, Sitaras NM. Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know. *Lupus*. 2010; 19;675-682.
11. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(6);775-784.
12. Mititelu M, Wong BJ, Brenner M, Bryar PJ, Jampol LM, Fawzi AA. Progression of hydroxychloroquine toxic effects after drug therapy cessation - new evidence from multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(9);1187-1197.
13. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine - risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1);30-39.
14. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity . *Arch Ophthalmol*. 2012;130(4);461-469.
15. Kellner S. Cystoid macular oedema and epiretinal membrane formation during progression of chloroquine retinopathy after drug cessation. *Br J Ophthalmol*. 2014;98;200-206.
16. Yam JS, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J*. 2006;12;294-304.
17. Marmor MF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(7);1377-1382.
18. Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol*. 1990;25(5);249-251.
19. Marmor MF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy . *Ophthalmology*. 2011;118;415-422.
20. Anderson C, Blaha GR, Marx JL. Humphrey visual field findings in hydroxychloroquine toxicity. *Eye (Lond)*. 2011;25(12);1535-1545.
21. Marmor MF, Melles RB. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy . *Ophthalmology*. 2014;1-6.
22. Marmor MF, Chien FY, Johnson MW. Value of red targets and pattern deviation plots in visual field screening for hydroxychloroquine retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4);476-480.
23. Jivrajka RV, Genead MA, McAnany JJ, Chow CC, Mieler WF. Microperimetric sensitivity in patients on hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *Eye (Lond)*. 2013;27(9);1044-1052.
24. Martínez-Costa L, Victoria Ibañez M, Murcia-Bello C, Epifanio I, Verdejo-Gimeno C, Beltrán-Catalán E et al. Use of microperimetry to evaluate hydroxychloroquine and chloroquine retinal toxicity. *Can J Ophthalmol*. 2013;48(5);400-405.
25. Chen E, Brown DM, Benz MS, Fish RH, Wong TP, Kim RY, Major JC. Spectral domain optical coherence tomography as an effective screening test for hydroxychloroquine retinopathy (the “flying saucer” sign). *Clin Ophthalmol*. 2010;21(4);1151-1158.
26. Ulviye Y, Betul T, Nur TH, Selda C. Spectral domain optical coherence tomography for early detection of retinal alterations in patients using hydroxychloroquine. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(4);168-171.
27. Pasadhika S, Fishman GA, Choi D, Shahidi M. Selective thinning of the perifoveal inner retina as an early

- sign of hydroxychloroquine retinal toxicity. *Eye (Lond)*. 2010 May;24(5);756-62.
- 28 Kellner U, Renner AB, Tillack H. Fundus autofluorescence and mfERG for early detection of retinal alterations in patients using chloroquine/hydroxychloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(8);3531-3538.
- 29 Missner S, Kellner U. Comparison of different screening methods for chloroquine/ hydroxychloroquine retinopathy: multifocal electroretinography, color vision, perimetry, ophthalmoscopy, and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250;319-325.
- 30 Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol*. 2004;122;973-981.
- 31 Aliferis K, Mermoud C, Safran AB. Multifocal electroretinography in follow-up of patients treated with hydroxychloroquine. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(7);468-475.

Os autores não têm interesse comercial nos produtos mencionados
Os autores declaram a cedência dos direitos de autor à revista SPO

CONTACTO

Ana Filipa Miranda
Centro de Responsabilidade de Oftalmologia
Hospital Garcia de Orta, EPE
Av. Torrado da Silva, 2801-951 Almada, Portugal
anafbmiranda@gmail.com