

Avaliação da densidade de pigmento macular em doentes medicados com hidroxicloroquina

Ana Filipa Miranda¹, Sónia Parreira, Sandra Barros, Paula Telles¹, Nuno Campos¹

¹Centro de Responsabilidade de Oftalmologia - Hospital Garcia de Orta

RESUMO

Introdução: A retinopatia provocada pela hidroxicloroquina (HCQ) é rara e potencialmente irreversível, sendo fundamental a sua detecção precoce. Existem várias técnicas disponíveis para a medição da *macular pigment optical density* (MPOD), sendo uma delas a fotometria intermitente heterocromática (FIH).

Material e Métodos: Estudo transversal, com uma amostra de 35 olhos de 18 doentes a realizar tratamento contínuo com HCQ. Avaliaram-se as queixas visuais, duração do tratamento, dose cumulativa, dose diária total e diária ajustada ao peso, melhor acuidade visual corrigida (MAVC), biomicroscopia do segmento anterior, fundoscopia e quantificação da MPOD através do método de FIH com o aparelho QuantifEye®. Os resultados foram comparados com um grupo de controlo ajustado para a idade.

Resultados: Foram avaliados 35 olhos de 18 doentes com uma média de idade de 53,7±12,9 anos, constituída exclusivamente por mulheres. Nenhum apresentava queixas visuais, alterações na biomicroscopia ou maculares, e todos tinham MAVC ≥0,80. Verificou-se uma MPOD média de 0,39±0,10 no grupo medicado com HCQ e de 0,49±0,12 no grupo de controlo (p<0,01). Objectivou-se associação entre a MPOD e a dose cumulativa de HCQ (r=-0,33; p<0,05).

Conclusões: Este estudo permite-nos concluir que existe uma diferença significativa da MPOD em doentes medicados com HCQ, previamente ao aparecimento de sintomas ou sinais fundoscópicos de toxicidade. A MPOD correlaciona-se com a dose cumulativa do fármaco. Ao nosso melhor conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a MPOD com a FIH em doentes medicados com HCQ. A sua utilização pode ser vantajosa e complementar a avaliação destes doentes.

Palavras-chave

Toxicidade retiniana, hidroxicloroquina (HCQ), *macular pigment optical density* (MPOD), fotometria intermitente heterocromática (FIH).

ABSTRACT

Introduction: The retinal toxicity caused by hydroxychloroquine (HCQ) is rare but potentially irreversible, therefore its early detection is important. There are various methods available to measure the macular pigment optical density (MPOD) and heterochromatic flicker photometry (HFP) is one of them.

Material and Methods: Cross-sectional study, with a sample of 35 eyes from 18 patients, receiving HCQ. Visual symptoms, treatment duration, cumulative dose, total daily dose, weight adjusted daily dose, best corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopy, funduscopy

and MPOD quantification using HFP with QuantifEye® were evaluated. Results were compared with those obtained in an age-adjusted control group.

Results: 35 eyes from 18 patients, exclusively women, with a mean age of $53,7 \pm 12,9$ years, were evaluated. None had visual symptoms, slit-lamp or fundoscopic changes, and all had a BCVA $\geq 0,80$. We determined a mean MPOD of $0,39 \pm 0,10$ in the treatment group and of $0,49 \pm 0,12$ in the control group ($p < 0,01$). We found a correlation between MPOD and cumulative dose ($r = -0,33$; $p < 0,05$).

Conclusions: We concluded that MPOD in patients receiving HCQ is statistically different from controls, previously to visual symptoms or fundoscopic signs of toxicity. The MPOD correlates with cumulative dose of the drug. To our best knowledge, this is the first study evaluating MPOD using HFP in patients receiving HCQ. It can be useful in complementing the evaluation of these patients.

Keywords

Retinal toxicity, hydroxychloroquine (HCQ), macular pigment optical density (MPOD), heterochromatic flicker photometry (HFP).

INTRODUÇÃO

A retinotoxicidade da hidroxicloroquina (HCQ) é rara, relativamente às centenas de doentes medicados com o fármaco. No entanto, possui um especial relevo em Oftalmologia

uma vez que, após a sua suspensão, pode haver pouca ou nenhuma recuperação visual, ocorrendo mesmo, por vezes, progressão da perda de visão.¹ O mecanismo exacto 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.² Os factores associados a maior risco de toxicidade por HCQ 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).³

A coloração amarelada da mácula é devida à presença de pigmento macular (PM) que compreende os carotenóides luteína e zeaxantina. A concentração de PM atinge o seu máximo na fóvea e diminui em 100 vezes no raio de poucos milímetros de excentricidade. Os carotenóides não podem ser sintetizados pelo corpo humano e estão disponíveis apenas através da dieta.⁴ Estudos histológicos mostraram que o PM se localiza predominantemente na camada de fibras de Henle na fóvea e nas camadas plexiforme interna e externa nas regiões parafoveais.⁵ Devido à sua localização interna aos fotorreceptores, pensa-se que uma das funções do PM seja proteger a retina dos efeitos deletérios da luz azul de

alta energia (l B320 a 450 nm), em parte por absorvê-la. Uma vez que funciona como um anti-oxidante, o PM pode ainda proteger os fotorreceptores de radicais livres formados por stress oxidativo.⁶ Consequentemente, pensou-se que o PM pudesse exercer um efeito protector contra as doenças degenerativas oculares, tais como a degeneração macular relacionada com a idade (DMI). A avaliação precisa da quantidade de PM, é, assim, importante para investigar o papel dos carotenóides nas várias doenças e as suas funções protectoras. A *macular pigment optical density* (MPOD) é uma medida da atenuação da luz azul pelo PM e relaciona-se linearmente com a quantidade de luteína e de zeaxantina na mácula. Níveis de densidade óptica, ou unidades de densidade (d.u.) variam entre 0 e 1.⁶ Existem várias técnicas disponíveis para medir a MPOD. Os testes não-invasivos mais utilizados são os métodos psicofísicos, entre os quais a fotometria intermitente heterocromática (FIH). Embora a FIH seja um método minimamente invasivo de medição dos níveis de MPOD (não requer dilatação pupilar, é rápida e utiliza baixos níveis de luz), é um procedimento psicofísico, necessitando de treino do doente e da sua atenção durante a realização da medição.⁶ Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários dispositivos portáteis (por exemplo Macuscope® e Quantifeye®, Fig.1) que permitem, através desta tecnologia, medir a densidade do PM à cabeceira do doente.⁷ Um estudo mostrou elevada concordância entre a repetição das medições com o QuantifEye®.⁷ Verificou-se ainda uma correlação significativa entre QuantifEye® e o método de reflectometria de fundo ($r = 0,87$; $P < 0,001$).⁷

O PM já foi previamente avaliado em outras doenças oculares. Doentes com retinite pigmentosa e coroideremia

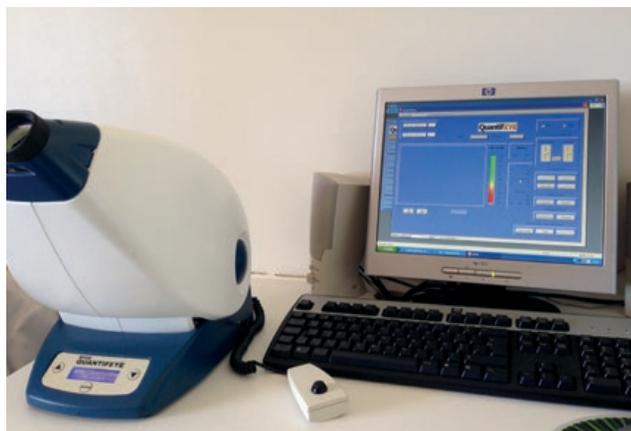


Fig. 1 | Aparelho QuantifEye®.

apresentaram níveis de pigmento macular semelhantes aos controlos saudáveis.^{8,9} Por outro lado, doentes com degenerações retinianas associadas a mutações no gene ABCA4 como distrofia macular de Stargardt ou distrofia de cones e bastonetes apresentaram MPOD significativamente menor comparativamente a controlos saudáveis.¹⁶ Um outro estudo verificou níveis de PM reduzido em doentes com síndrome de Sjögren-Larsson, sugerindo, assim, que o nível de MPOD poderia ser um indicador de risco de outras doenças oculares.¹⁰ Não se encontram publicados estudos sobre a avaliação da MPOD em doentes medicados com HCQ.

O estudo que aqui se apresenta teve como objectivo a medição do PM em doentes medicados com HCQ através do método de FIH, utilizando o aparelho QuantifEye®.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal, com uma amostra de 35 olhos de 18 doentes a realizar tratamento contínuo com HCQ. Todos tinham seguimento em consultas de Reumatologia no Hospital Garcia de Orta (HGO) e foram referenciados à consulta de Retina Médica do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia do HGO para vigilância de toxicidade ocular associada ao tratamento sistémico. A anamnese destes doentes incluiu o registo da informação demográfica, da patologia pela qual realizam o tratamento, duração do mesmo (em anos) e questões acerca de outras patologias sistémicas, nomeadamente disfunção hepática ou renal. Foram calculadas a dose diária total (mg/dia) e ajustada ao peso (mg/kg/dia) e dose cumulativa (g) do fármaco. Foram ainda questionados acerca da presença de sintomas visuais. O exame oftalmológico envolveu a determinação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), biomicroscopia do segmento anterior, avaliação da tensão intraocular (TO) com

tonometria de aplanacção de Goldmann e avaliação do fundo ocular, após midriase pupilar. Todos os doentes medicados com HCQ realizaram ainda quantificação da MPOD através do método de FIH com o aparelho QuantifEye (Tinsley Precision Instruments Ltd., Croydon, Essex, UK) e perimetria estática computadorizada (PEC) macular no aparelho Octopus 900 (Haag Streit AG, Koeniz, Switzerland). Os resultados de MPOD obtidos foram comparados com um grupo controlo ajustado para a idade e características demográficas.

Foram excluídos doentes com: MAVC <0,80 na escala decimal; diabetes mellitus; pseudofaquia; opacidades corneanas; qualquer doença retiniana subjacente; alta miopia.

QuantifEye

O exame foi realizado em monocularidade, com a correcção óptica adequada de forma a permitir a visualização do alvo, obtendo-se para cada olho a medição central.

O procedimento de medição por FIH envolve um estímulo, normalmente na forma de círculo ou anel, que alterna entre um comprimento de onda absorvido pelos carotenóides maculares (normalmente azul nos 460 nm) e um comprimento de onda que não é absorvido (tipicamente verde nos 540 nm) a várias velocidades (frequências) e mudando o nível de luminância de cada cor. O ensaio consiste em duas fases. A sensibilidade geral do usuário à cintilação é determinada em primeiro lugar, através de 5 estímulos. Dependendo do quanto o doente é sensível à cintilação, luz branca é acrescentada à luz verde e azul. Quanto maior a sensibilidade maior quantidade de luz branca adicionada. O objectivo é tornar o teste mais preciso, fazendo com que seja ligeiramente mais difícil para aqueles que são mais sensíveis à cintilação. Posteriormente, durante a medição real, o doente começa por fixar o estímulo central. As emissões são feitas com uma excentricidade em relação ao eixo visual de 0,5°, como uma medida aproximada da fóvea central onde a densidade de PM é máxima (Fig. 2). A mesma sequência é depois repetida para avaliação periférica, que pode ser mais complicada de realizar para alguns doentes. Para cada exame (central e periférico) o doente apresentará um rácio de luminância azul/verde que se encontra ao nível da menor frequência de cintilação detectável. Isto representa o valor mínimo na curva em forma de V criada.

O valor de MPOD é derivado, tendo em conta a diferença entre o logaritmo da razão entre luminância azul e verde na frequência mínima detectada, medidas central e periféricamente:

$$MPOD = \log \left[\frac{Lbc}{Lgc} \right] - \log \left[\frac{Lbp}{Lgp} \right]$$



Fig. 2 | O doente fixa o alvo central durante a realização da medição central.

Aqui Lbc e Lgc são as luminâncias da luz azul e verde, respectivamente, durante a medição central e Lbp e Lgp as luminâncias da luz azul e verde, respectivamente, durante as medições periféricas. O QuantifEye® permite-nos estimar, sem ser necessária a sua realização, a medição periférica tendo em conta a idade do doente.

Perimetria estática computadorizada (PEC)

A PEC foi realizada em todos os doentes medicados com HCQ. Foi utilizado o aparelho Octopus 900® no programa macular, com determinação da sensibilidade nos 5°, 12° e 30° centrais. Foram registados a presença ou não de alterações, e os índices globais *mean sensitivity* (MS), *mean deviation* (MD) e *square root of loss variance* (sLV).

Análise estatística

A descrição das variáveis qualitativas foi realizada através de frequências enquanto que para as quantitativas se apresentam a média, desvio-padrão e o valor mínimo e máximo. Foi determinada a existência ou não de distribuição normal dos resultados recorrendo aos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Na presença da mesma utilizou-se o teste *t* de *student* ou o coeficiente de correlação de Pearson. No caso dos dados não seguirem uma distribuição gaussiana utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman. A análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS, versão 22.0.

RESULTADOS

Foram estudados 35 olhos de 18 doentes, sendo que num dos doentes foi incluído apenas um dos olhos devido a atrofia óptica após acidente no olho não incluído. A amostra foi constituída exclusivamente por mulheres, com média de idade de $53,7 \pm 12,9$ anos (variando entre 22 e 74 anos). Destes doentes, a maioria tinha o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico ou de artrite reumatóide (91%). Nenhuma das doentes referiu antecedentes de doença renal ou hepática. Todas, à exceção de duas, encontravam-se medicadas com uma dose diária total de 400mg/dia. Uma das restantes estava medicada com 600mg/dia e a outra com 200mg/dia. Nenhuma das doentes referiu queixas visuais. Ao exame oftalmológico todas apresentavam MAVC $\geq 0,80$, biomicroscopia e fundoscopia sem alterações. A TO média foi de 12,97 mmHg (variação 8 a 26 mmHg). Na tabela 1 apresentam-se os dados anamnésicos da amostra e do grupo de controlo.

Tabela 1 |

	HCQ (n=35)	Controlos (n=34)
Sexo		
Feminino	35 (100%)	33 (77%)
Masculino	0 (0%)	10 (43%)
Idade (anos)		
média	53,7	47,5
valor mínimo	22	25
valor máximo	74	69
Doença sistémica		
LES	16 (45,7%)	
AR	16 (45,7%)	
Outras (SS, SAAF)	3 (8,7%)	
Duração tratamento (anos)		
média	5,2	
valor mínimo	0,5	
valor máximo	15	
≤ 5 anos	15 (43%)	
> 5 anos	20 (57%)	
Dose diária total (mg/dia)		
≤ 400 mg/dia	33 (94%)	
> 400 mg/dia	2 (6%)	
Dose diária ajustada ao peso (mg/Kg/dia)		
média	5,51	
valor mínimo	4	
valor máximo	7,69	
≤ 6,5 mg/Kg/dia	29 (82,8%)	
> 6,5 mg/Kg/dia	6 (17,2%)	
Dose cumulativa (g)		
média	828,7	
valor mínimo	74	
valor máximo	2190	
≤ 1000 g	19 (54%)	
> 1000 g	16 (46%)	

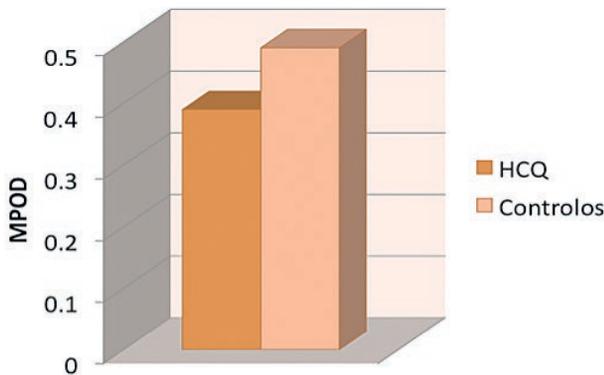


Fig. 3 | Comparação dos resultados obtidos de MPOD entre o grupo de controle e o grupo sob tratamento com HCQ, com diminuição estatisticamente significativa no grupo tratado. **Teste t-student.*

Verificámos uma MPOD média de $0,39 \pm 0,10$ no grupo medicado com HCQ e de $0,49 \pm 0,12$ no grupo de controlo ($p < 0,01$), representadas na fig. 3. Esta diferença mantém-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$) se excluirmos os doentes do sexo masculino do grupo de controlos, estimando-se, neste caso, uma MPOD média de $0,47 \pm 0,11$ neste grupo.

No grupo de controlo obtivemos uma correlação entre a MPOD e a idade ($r = -0,30$; $p < 0,05$), conforme representado na fig.4.

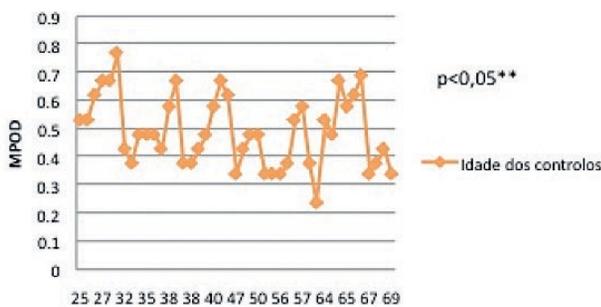


Fig. 4 | Correlação entre a MPOD e a idade no grupo de controlo. **Coeficiente de correlação de Pearson.

Verificou-se ainda, no mesmo grupo, uma diferença estatisticamente significativa entre a MPOD no sexo feminino e masculino ($p < 0,05$), com médias respectivamente de $0,47 \pm 0,11$ e $0,58 \pm 0,13$, conforme apresentado na fig.5.

No grupo de doentes medicados com HCQ estabeleceu-se uma correlação entre a MPOD e a dose cumulativa de HCQ ($r = -0,33$; $p < 0,05$), representada na fig.6.

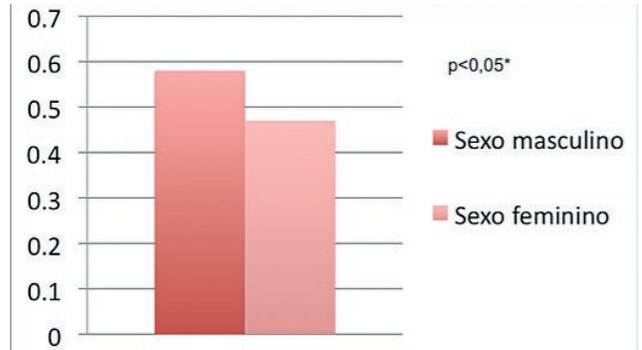


Fig. 5 | Comparação dos resultados de MPOD obtidos nos indivíduos do sexo masculino e feminino no grupo de controlos, com diminuição estatisticamente significativa no sexo feminino. **Teste t-student.*

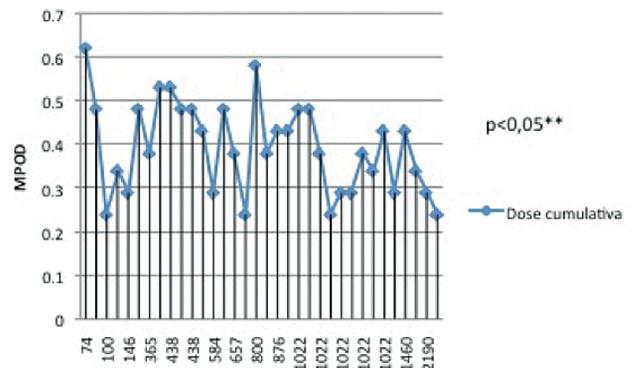


Fig. 6 | Correlação entre a MPOD e a dose cumulativa de HCQ. **Coeficiente de correlação de Pearson.

No grupo tratado não obtivemos nenhuma correlação significativa entre a MPOD e a idade, a duração do tratamento, dose diária total e ajustada ao peso, se considerarmos como significativo $p < 0,05$.

Nenhum dos doentes tratados apresentou alterações da PEC. Não encontramos qualquer correlação entre a MS, MD ou sLV e a MPOD.

DISCUSSÃO

A retinopatia provocada pela HCQ é rara, no entanto potencialmente irreversível, o que torna indispensável a sua detecção precoce, prévia ao surgimento de alterações à fundoscopia. A American Academy of Ophthalmology (AAO) publicou uma actualização das recomendações de rastreio para estes doentes, referindo como principais factores de risco para a toxicidade a 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).³ Classicamente eram considerados como factores mais preponderantes no risco de retinopatia por HCQ a dose diária e a ajustada ao peso,² facto este que tem vindo a mudar nos últimos anos, com estudos que demonstraram maior importância da dose cumulativa e da duração do tratamento.^{3,11,12}

Vários factores, como coloração clara da íris, tabagismo, níveis elevados de gordura corporal, sexo feminino e diabetes mellitus, têm sido associados a diminuição do PM.^{13,14} Ao nosso melhor conhecimento, não existiam até a data estudos de medição de PM em doentes medicados com HCQ.

Na amostra de controlo do nosso estudo verificámos uma MPOD média de $0,49 \pm 0,12$, não existindo, ao nosso melhor conhecimento, outros dados de medição de PM na população portuguesa. Verificámos uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a MPOD no sexo feminino e masculino neste grupo, com médias, respectivamente, de $0,47 \pm 0,11$ e $0,58 \pm 0,13$. Objectivámos ainda uma correlação entre a MPOD e a idade ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

O nosso estudo mostrou uma diferença significativa ($p < 0,01$) na MPOD em doentes tratados com HCQ comparativamente ao controlo, previamente ao aparecimento de sintomas visuais, sinais de toxicidade na fundoscopia e de alterações na PEC macular. Objectivámos ainda uma correlação entre a MPOD e a dose cumulativa de HCQ ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Não podemos afirmar o mesmo em relação a duração do tratamento ($r = -0,31$; $p = 0,067$) provavelmente pelo pequeno tamanho da amostra. Estes dados são consistentes com estudos prévios que indicam estes dois factores como sendo os mais importantes na toxicidade retiniana pela HCQ.

Estas conclusões fornecem-nos dados adicionais acerca da fisiopatologia da retinopatia provocada pela HCQ. A falta de PM e da sua função protectora dos fotorreceptores poderá estar implicada na lesão inicial pela HCQ. A lesão dos fotorreceptores poderia inclusivamente explicar os resultados encontrados em outros exames complementares; resultados encontrados na tomografia de coerência óptica *spectral domain* (SD-OCT) com perda da linha de separação entre o segmento externo e interno dos fotorreceptores parafoveal; na autofluorescência de fundo (FAF) podem estar precocemente presentes zonas de dano de fotorreceptores com hiperautofluorescência por fagocitose aumentada dos segmentos externos e acúmulo de lipofuscina¹⁵; no electroretinograma multifocal (mfERG) o padrão mais específico de lesão com perda de amplitude paracentral

(anéis 2-4) permite identificar lesão das células bipolares e dos cones no pólo posterior.^{16,17} Este estudo levanta assim a questão dos doentes com menor MPOD poderem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de retinotoxicidade pela HCQ. Nesse sentido importa referir a possível vantagem da suplementação oral destes doentes com luteína e zeaxantina, para a qual estudos subsequentes serão necessários.

Trabalhos futuros, com amostras maiores e com a contribuição do SD-OCT, autofluorescência de fundo e/ou mfERG serão importantes no esclarecimento do valor clínico da medição da MPOD nos doentes tratados com HCQ.

BIBLIOGRAFIA

1. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1);30-39.
2. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(7);1377-1382.
3. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118;415-422.
4. 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.
5. Trieschmann M, van Kuijk FJGM, Alexander R, Hermans P, Luthert P, Bird AC, Pauleikhoff D. Macular pigment in the human retina: histological evaluation of localization and distribution. *Eye*. 2008;22;132-137.
6. Bernstein PS, Delori FC, Richer S, Kuijk FJM, Wenzel AJ. The value of measurement of macular carotenoid pigment optical densities and distributions in age-related macular degeneration and other retinal disorders. *Vision Res*. 2010;50(7);716-728.
7. Kinkelder R, Veen RLP, Verbaak FD, Faber DJ, Leeuwen TG, Berendschot TTJM. Macular pigment optical density measurements: evaluation of a device using heterochromatic flicker photometry. *Eye*. 2011;25;105-112.
8. Duncan JL, Aleman TS, Gardner LM, de Castro E, Marks DA, Emmons JM, et al. Macular pigment and luteína supplementation in choroideremia. *Experimental Eye Research*. 2002;74(3);371-381.
9. Aleman TS, Duncan JL, Bieber LM, de Castro E, Marks DA, Gardner LM, et al. Macular pigment

- and luteína supplementation in retinitis pigmentosa and Usher syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(8);1873-1881.
10. Aleman TS, Cideciyan AV, Windsor EA, Schwartz SB, Swider M, Chico JD, et al. Macular pigment and lutein supplementation in ABCA4-associated retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(3);1319-1329.
11. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010;62:775-784.
12. Lyons JS, Severns ML. Detection of Early Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Enhanced by Ring Ratio Analysis of Multifocal Electroretinography. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 801-809.
13. Lima VC, Rosen RB, Maia M, Prata TS, Dorairaj S, Farah ME, Sallum J. Macular pigment optical density measured by dual-wavelength autofluorescence imaging in diabetic and nondiabetic patients: a comparative study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51;5840-5845 .
14. Mares JA, LaRowe TL, Snodderly DM, Moeller SM, Gruber MJ, Klein ML, et al. Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the carotenoids in age-related eye disease study, an ancillary study of the women's health initiative. *Am J Clin Nutr.* 2006;84;1107-1122.
15. 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.
16. 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.
17. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol.* 2004;122;973-981.
-

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

Trabalho não publicado cedendo os direitos de autor à Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

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