

Avaliação da Toxicidade Retiniana da Hidroxicloroquina

Tatiana Gregório¹, Isabel Pires², Maria da Luz Cachulo², Aldina Reis³, Catarina Mateus⁴, Bárbara Oliveiros⁵, JR Faria de Abreu⁶, Rufino Silva⁷, Miguel Castelo-Branco⁸

¹Interna do Complementar de Oftalmologia; Licenciatura em Medicina

²Assistente Hospitalar Graduada de Oftalmologia, Licenciatura em Medicina

³Ortoptista Especialista, Mestrado em Ciências da Visão

⁴Ortoptista Especialista

⁵Licenciatura em Matemática ramo de Investigação Operacional, Mestrado em Gestão e Economia da Saúde e Assistente de Biofísica / Biomatemática na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC)

e no Instituto Biomédico de Investigação da Luz e Imagem (IBILI)

⁶Chefe de serviço de Oftalmologia, Professor auxiliar convidado da FMUC, Licenciatura em Medicina, Doutoramento pela Universidade de Coimbra

⁷Chefe de serviço de Oftalmologia, Professor auxiliar convidado da FMUC, Licenciatura em Medicina, Doutoramento pela Universidade de Coimbra

⁸Professor Auxiliar da FMUC, Director do IBILI, Licenciatura em Medicina

Centro de Responsabilidade Integrado (CRI) de Oftalmologia, Hospitais da Universidade de Coimbra EPE Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem – AIBILI

PRÉMIO NOVARTIS 2011 (ex aequo)

RESUMO

Introdução: A toxicidade retiniana da Hidroxicloroquina (HCQ) é rara mas pode estar associada a perda visual grave e progressiva. O rastreio oftalmológico regular é essencial na sua detecção precoce, enquanto as alterações sub-clínicas poderão ser reversíveis.

Objectivo: Avaliar a função macular central e detectar sinais precoces de toxicidade retiniana em doentes a realizar tratamento contínuo com HCQ através da Perimetria Estática Computorizada - 10º centrais (PEC 10-2), Microperimetria (MP1), Electroretinograma multifocal (ERGmf) e Cambridge Colour Test (CCT).

Material e Métodos: Estudo prospectivo em que foram incluídos 76 olhos de 39 doentes a realizar tratamento médico contínuo com HCQ. Foram registados os sintomas visuais, dose diária (mg e mg/Kg) e cumulativa. Todos os doentes realizaram exame oftalmológico completo com avaliação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC), biomicroscopia e fundoscopia. A investigação foi complementada com PEC 10-2, MP1, CCT e ERGmf. Os respectivos resultados foram comparados com um grupo controlo ajustado para a idade e características demográficas.

Resultados: Foram estudados 76 olhos de 39 doentes, com média de idade de $46,5 \pm 1,5$ anos, na maioria mulheres (92,5%). Em 67,1% dos pacientes foi estabelecido o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e nos restantes de Artrite Reumatóide (AR). A duração média do tratamento foi de $7,1 \pm 0,7$ anos (0,5 a 38 anos), com dose diária média de 5,7 mg/Kg/dia e dose cumulativa média de 956,9 g. Nenhum paciente apresentava sintomas ou sinais de toxicidade retiniana na fundoscopia, com MAVC média de $84,7 \pm 2,8$ letras e PEC 10-2 sem alterações. O ERGmf revelou redução estatisticamente significativa da amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente do 2 ao 5 ($p < 0,001$). A avaliação cromática pelo CCT mostrou alterações nos 3 eixos, particularmente no azul ($p < 0,001$). Objectivou-se, ainda, redução na sensibilidade retiniana no anel central da MP1 ($p = 0,001$). O ERGmf mostrou uma especificidade superior aos restantes testes realizados (82,1%),

enquanto que a avaliação do eixo azul no CCT revelou maior sensibilidade (79%). A principal correlação identificada foi entre a duração do tratamento e a amplitude da onda P1 no ERGmf.

Conclusões: As alterações precoces no ERGmf e CCT ocorrem em doentes a realizar tratamento com HCQ mesmo na ausência de sintomas ou sinais clínicos de toxicidade retiniana. Assim, estes testes devem ser incluídos no rastreio oftalmológico regular pois permitem identificar pacientes que necessitam de monitorização mais frequente, de forma a evitar que os danos causados pela toxicidade do fármaco se tornem irreversíveis.

Palavras-chave

Toxicidade retiniana, hidroxicloroquina (HCQ), electroretinograma multifocal (ERGmf), microperimetria (MP), Cambridge Colour Test (CCT).

ABSTRACT

Evaluation of Hydroxychloroquine Retinal Toxicity

Introduction: Hydroxychloroquine (HCQ) retinal toxicity is rare but can be associated with severe and progressive visual loss. Ophthalmologic screening is important for early detection, while sub-clinical changes may be reversible.

Purpose: To evaluate central macular function and detect early signs of retinal toxicity in patients on HCQ treatment using: central (10°) static perimetry, microperimetry (MP1), multifocal electroretinogram (mfERG) and Cambridge Colour Test (CCT).

Material and methods: 76 eyes of 39 patients receiving HCQ were prospectively studied. Visual symptoms, daily (mg and mg / kg) and cumulative doses were recorded. All patients underwent complete ophthalmological examination with assessment of best corrected visual acuity (BCVA), slit-lamp biomicroscopy and funduscopy. Further testing was performed using central (10°) static perimetry, MP1, CCT and ERGmf. Test results were compared with those obtained in an age-matching control group.

Results: 76 eyes from 39 patients with a mean age of $46,5 \pm 1,5$ years, mostly women (92,5%) were included. 67,1% of patients had systemic lupus erythematosus (SLE) and the remaining Rheumatoid Arthritis (RA). Mean treatment duration was $7,1 \pm 0,7$ years (0,5 to 38 years), with mean daily dose of 5.7 mg/kg and mean cumulative dose of 956.9 g. No patient had symptoms or signs of retinal toxicity. Mean BCVA was $84,7 \pm 2,8$ letters and all patients had normal Humphrey 10-2 visual field. mfERG revealed statistical significant reduction in P1 wave amplitude in all rings, especially ring 2 to 5 ($p < 0.001$). CCT showed significant alterations in all of the three chromatic axes, particularly in the tritan axis ($p < 0.001$). MP1 identified a reduction in central retinal sensitivity ($p = 0.001$). mfERG was more specific than the other tests (82,1%), while the evaluation of tritan axis with CCT showed greater sensitivity (79%). The main correlation was identified between the duration of treatment and the P1 wave amplitude in mfERG.

Conclusions: The early changes in CCT and mfERG occur in patients on HCQ treatment in the absence of symptoms or clinical signs of retinal toxicity. These tests should be included in routine ophthalmologic screening to identify patients who require more careful evaluation to prevent irreversible damage.

Key-words

Retinal toxicity, hydroxychloroquine (HCQ), multifocal electroretinogram (mfERG), microperimetry (MP), Cambridge Colour Test (CCT).

INTRODUÇÃO

Os fármacos anti-maláricos cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) são efectivos e largamente utilizados no tratamento de diversas conectivites e doenças dermatológicas, especialmente na Artrite Reumatóide (AR) e Lupus Eritematoso Sistémico (LES), contudo têm sido associados ao desenvolvimento de toxicidade ocular, sendo a retinopatia a mais preocupante, 1-11 classicamente descrita como maculopatia “em olho de boi”.¹²⁻¹⁴

Cambiaggi, em 1957, foi o primeiro a reportar na literatura científica a retinotoxicidade da CQ,¹⁵ seguido por Hobbs et al. em 1959.¹⁶ Uma década mais tarde, Shearer e Dubois, confirmaram que a toxicidade era partilhada pela HCQ.¹⁷ Concomitantemente com o relato de novos casos de retinotoxicidade nas décadas seguintes,^{1,2,5-11,18} mesmo quando efectuada observação oftalmológica seriada, a sua incidência diminuiu consideravelmente pelo uso de doses mais baixas e ajustadas ao peso por parte dos reumatologistas, bem como pela menor toxicidade associada ao uso da HCQ, que substituiu a CQ.^{6,10,19}

O risco de retinotoxicidade pela HCQ é considerado baixo, tendo sido descritos apenas 47 casos de retinopatia entre 1960 e 2005.²⁰ Levy e os seus associados encontraram um caso de toxicidade definitiva e 5 de toxicidade provável entre 1207 utilizadores.⁶ Mavrikakis et al. relataram uma incidência de 0,5%.¹⁰ Um estudo mais recente, com 3995 doentes, mostrou uma prevalência de 0,65% entre os utilizadores de HCQ, valores intimamente relacionados com a duração do tratamento e, conseqüentemente, com a dose cumulativa. Nesse estudo, o risco de toxicidade parece ser praticamente nulo nos primeiros 5 anos de tratamento aumentando para 1% (cerca de 5 vezes mais) com elevadas doses cumulativas e duração de tratamento superior a 5-7 anos.²¹ Apesar de ser uma situação rara, pode estar associada a perda grave, irreversível e até progressiva de visão, mesmo após suspensão do fármaco.^{6,9-11,19,22-26}

A toxicidade retiniana foi definida por Easterbrook, em 1999, como um defeito bilateral, reprodutível e permanente do campo visual confirmado por 2 testes diferentes.²⁷ Nos estadios mais avançados caracteriza-se pela degenerescência do epitélio pigmentar da retina (EPR) e retina neurosensorial, com disfunção dos fotoreceptores, oftalmoscopicamente caracterizada por uma maculopatia anular.¹²⁻¹⁴

Os factores de risco associados ao desenvolvimento e progressão de retinopatia por HCQ são: dose diária superior a 400 g/dia ou a 6,5 mg/Kg/dia, dose cumulativa maior que 1000g, duração do tratamento superior a 5 anos, presença de disfunção hepática e/ou renal concomitante, idade do doente e existência de retinopatia prévia.^{1,2,6,9-11,20,26,28-35} Em

estudos recentes, a dose cumulativa e a duração do tratamento têm sido considerados os factores mais importantes na predisposição para toxicidade retiniana.^{11,21,23,26,35}

O rastreio oftalmológico regular é essencial na detecção precoce de alterações funcionais sub-clínicas, potencialmente reversíveis após a suspensão do fármaco, facto crucial em termos de prognóstico visual.^{8,9,11,28} No entanto, a avaliação seriada e frequente destes doentes, dispendiosa, não reuniu consenso entre autores, nomeadamente no que diz respeito à frequência, bem como metodologia a usar. Na tentativa de uniformizar procedimentos, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) publicou, em 2002, recomendações para o rastreio oftalmológico; este deveria compreender a observação oftalmológica complementada com a perimetria estática computadorizada dos 10º centrais (PEC 10-2). Os doentes seriam estratificados de acordo com o risco de toxicidade, devendo ser vigiados anualmente na existência de algum critério de alto risco ou se excedidos os 5 anos de tratamento contínuo.⁹ Em 2011 estas recomendações foram revistas, enfatizando a necessidade da introdução de novos testes objectivos, como o electroretinograma multifocal (ERGMf), a tomografia de coerência optica (OCT) ou a autofluorescência macular (AF), aparentemente mais sensíveis na detecção precoce de alterações estruturais e/ou funcionais. Segundo a AAO deverão ser incluídos na avaliação de rotina sempre que disponíveis e realizados de imediato se detectada qualquer alteração reprodutível no PEC 10-2.³⁵

O ERGMf, ao permitir a avaliação objectiva da função visual e o mapeamento topográfico da função retiniana no pólo posterior¹¹ tem demonstrado ser útil na detecção precoce de toxicidade^{23,33,34,36-41} e, em estudos mais recentes, mais sensível que a campimetria central.^{35,41} Pode detectar sinais precoces de alteração na função retiniana, mesmo na ausência de qualquer sintoma ou achado sugestivo na fundoscopia, perimetria ou grelha de Amsler.^{23,33,37,38} Maturi et al. objectivaram que a diminuição da sensibilidade retiniana na região para e peri-central é a alteração mais característica.²⁸ Segundo Lai e os seus associados a depressão da amplitude da resposta retiniana evoluía com a manutenção da medicação e poderia ser reversível com a suspensão da mesma.¹¹ Mais recentemente, Lyons e Severns reportaram o aumento da relação entre a amplitude da resposta central relativamente à para-central como indicativo de toxicidade precoce.²³ Parece, portanto, ser uma mais-valia quer na avaliação precoce quer na seriada destes doentes.^{11,23,28,33,34,37-39,42}

Também a visão cromática pode ser afectada pela HCQ. Foram descritas alterações precoces e subtis no eixo do azul que podem evoluir para discromatopsia no eixo verde-vermelho com o avançar da maculopatia.^{14,18,43-45} Apesar de não

reunir consenso sobre a sua especificidade e sensibilidade, a avaliação da visão cromática parece ser uma ferramenta útil na avaliação destes doentes.^{14,43-45} Os testes computadorizados obtiveram melhores resultados,^{14,44} contudo não são, ainda, considerados pela AAO como componentes na observação oftalmológica de rotina.^{9,35} O Cambridge Colour Test (CCT) é um teste objectivo que, através de procedimentos psicofísicos rigorosos, fornece informação quantitativa, que parece ser útil na detecção de toxicidade precoce.¹⁴

Finalmente, a microperimetria é um teste psicofísico que associa a informação funcional obtida com a determinação da sensibilidade retiniana à sua morfologia, permitindo assim obter uma correlação estrutura-função numa área seleccionada. A MP1 permite a avaliação automática independente das características de fixação.⁴⁶

Não obstante o elevado número de trabalhos publicados, permanecem algumas divergências entre os autores relativamente ao melhor esquema de rastreio praticável na clínica diária.

Este estudo prospectivo pretende avaliar a função macular central e detectar sinais precoces de toxicidade retiniana em doentes a realizar tratamento médico contínuo com HCQ através do PEC 10-2, MP1, ERGmf e CCT.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo prospectivo 76 olhos de 39 doentes a realizar tratamento médico contínuo com HCQ. Todos tinham seguimento clínico em consultas de Reumatologia e foram referenciados à consulta de Retina Médica do Centro de Responsabilidade Integrado de Oftalmologia dos HUC para vigilância periódica de toxicidade ocular associada ao tratamento sistémico.

A avaliação clínica destes doentes incluiu o registo da informação demográfica, da patologia sistémica pela qual realizam o tratamento, duração do mesmo e a pesquisa de alterações sistémicas associadas, nomeadamente disfunção hepática ou renal. Foram calculadas a dose diária total e ajustada ao peso (mg/dia e mg/kg/dia) e dose cumulativa (g) do fármaco. Foram ainda registados a presença de quaisquer sintomas visuais.

O exame oftalmológico compreendeu a determinação da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) com escala Early Treatment of Diabetic Retinopathy (ETDRS), biomicroscopia do segmento anterior, avaliação da tensão intra-ocular com tonometria de aplanção de Goldmann e fundoscopia, após midriase pupilar. A investigação foi complementada com PEC 10-2 (Humphrey Field Analyzer HFA II, Carl Zeiss Meditec, Dublin, USA), ERGmf (Sistema RETIscan;

Roland Consult, Wiesbaden, Germany), microperimetria (MP1, Nidek Technologies, Padova, Italy) e CCT (Cambridge Research Systems, Lda., CRS, Rochester, UK). Os resultados obtidos para cada um dos exames realizados foram comparados com um grupo controlo respectivo ajustado para a idade e características demográficas.

Foram excluídos todos os doentes com: (i) qualquer opacidade do meio, catarata ou condição ocular que pudesse interferir com a MAVC, análise e obtenção de imagens ou outro procedimento diagnóstico e (ii) qualquer outra patologia retiniana, nomeadamente distrofia de cones, Degenerescência Macular da Idade (DMI), vasculite retiniana ou miopia superior a -6 diptrias.

Os doentes foram informados e esclarecidos acerca dos procedimentos previstos pelo protocolo de estudo. O consentimento informado foi obtido em todos e os termos da declaração de Helsinquia foram respeitados.

ERGmf

O ERGmf permite estudar a actividade eléctrica da região central da retina (30°) em diferentes localizações. O estímulo consiste num conjunto de 61 hexágonos apresentados num monitor a uma distância de 33 cm. As áreas dos hexágonos aumentam com a excentricidade, de modo a compensar a diferente densidade de cones ao longo da retina. Cada hexágono é modulado temporalmente entre branco e preto de acordo com uma sequência-m binária (frame rate: 60Hz).

O doente é instruído a fixar uma cruz vermelha que se encontra no centro do monitor. A fixação é controlada ao longo de todo o exame, que tem a duração de aproximadamente 8 minutos.

Foram utilizados eléctrodos positivos DTL plus, após 10 minutos de adaptação à luz e em midriase pupilar. Os eléctrodos neutro e negativos foram colocados na testa e junto ao canto externo dos olhos, respectivamente. Os eléctrodos apresentaram uma impedância inferior a 10 kΩ. Os erros refractivos para longe foram corrigidos.

As respostas locais do ERGmf foram normalizadas para a área, de modo a obter uma densidade de resposta (nV/deg²). Para análise, a amplitude da onda P1 (1ª onda positiva) foi calculada para cada hexágono bem como o respectivo tempo de latência. As 61 localizações foram agrupadas em 5 anéis (A) concêntricos, do centro para a periferia: A1-central (4.4° diâmetro), A2 -paracentral (4.4°-13.6°), A3 -pericentral (13.6°-25.8°), A4 (25.8°-40.8°) e A5 (40.8°-58.7°) - anéis periféricos.

Foi calculada a média das amplitudes para cada anel,

excepto para A1, que consiste apenas num estímulo hexagonal.

CCT

O CCT determina vectores de discriminação cromática no espaço de cor bidimensional CIE (1976) $u'v'$. Calcula-se um valor quantitativo para cada um dos três eixos cromáticos (vermelho, verde e azul), numa estratégia denominada por "staircase". O score final para cada eixo é obtido em unidades de espaço de cor $u'v'$ 10⁻⁴ (CIE (1976)).

O exame foi realizado em ambiente escotópico e em monocularidade. O sujeito é instruído a olhar para o monitor, posicionado a 180 cm, que apresenta um padrão de círculos com diferentes tamanhos e luminâncias. Sobreposto a este padrão está um estímulo colorido - "C" de Landolt - em que a abertura adquire várias orientações ao longo do exame (direita, esquerda, cima ou baixo) e o sujeito tem que identificar a sua posição.

Microperimetria

Na realização da MP1 utilizou-se uma cruz vermelha (2° diâmetro) como alvo de fixação; tamanho do estímulo Goldmann III com tempo de projecção de 200ms; 76 pontos estudados numa área de 20° (centrada na região foveal); e ainda a estratégia de limiar 4-2.

O exame foi efectuado em midriase pupilar e os doentes foram instruídos a fixar a cruz de fixação durante todo o exame e pressionar o botão de resposta sempre que identificassem a presença de um estímulo (ponto luminoso). Os resultados funcionais obtidos foram sobrepostos a uma retinografia (adquirida com o próprio aparelho). O mapa de sensibilidade (em dB) foi analisado no final do exame e foram considerados três anéis (A) para análise: A1 (4° diâmetro), A2 (4°-12°) e A3 (12°-20°).

PEC 10-2

Para determinar o campo visual central utilizou-se a estratégia SITA-fast com o programa 10-2 que pesquisa 68 pontos situados nos 10° centrais e separados a cada 2 graus.

Após avaliação do limiar de sensibilidade foveal, o exame foi realizado, em monocularidade, com um estímulo branco, tamanho III e que tem a duração de 0,2 segundos. Foi determinado o limiar de sensibilidade (em dB) para cada ponto através da projecção de vários estímulos de intensidades supra e infra-limiar e que, por definição, corresponde ao estímulo de menor intensidade visto metade das vezes em que for apresentado.

Metodologia Estatística

A descrição das variáveis qualitativas foi realizada

através de frequências enquanto que para as quantitativas apresentam-se a média e erro-padrão, mínimo e máximo observados, e os valores dos percentis 25, 50 e 75 da distribuição. Utilizou-se o teste t-Student para amostras independentes ou o de Mann-Whitney para a comparação entre os grupos controlo e sob tratamento com HCQ, consoante os dados amostrais se ajustavam, ou não, a uma distribuição gaussiana, tendo-se recorrido para tal ao teste de Kolmogorov-Smirnov; o mesmo critério foi aplicado na avaliação da correlação entre pares de variáveis, tendo-se determinado o coeficiente de correlação de Pearson na presença de distribuições normais ou o coeficiente de correlação de Spearman na falta deste pressuposto.

A estratificação de acordo com o risco foi efectuada segundo os critérios actuais da AAO considerando as variáveis duração de tratamento (cut-off 5 anos), dose diária e ajustada ao peso (cut-off 400mg/dia ou 6,5 mg/Kg/dia), dose cumulativa (cut-off 1000g) e a idade do doente como co-variável.³⁵ Para a respectiva análise recorreu-se ao *General Linear Model* (GLM).

A análise descrita foi efectuada com recurso ao SPSS, versão 18.

Finalmente foi realizada a análise de curvas ROC, através da aplicação MedCalc, versão 9.2.0.1., para identificar os exames passíveis de serem utilizados na classificação dos doentes, identificando-se o ponto de corte óptimo.

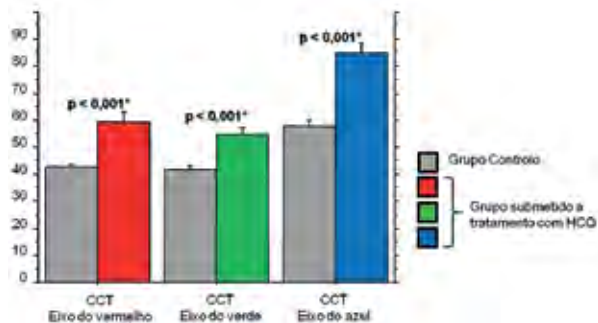
RESULTADOS

Foram estudados prospectivamente 76 olhos de 39 doentes, na sua maioria mulheres (92,5%), com média de idade de $46,5 \pm 1,5$ anos (variação entre 23 e 69 anos). Em 67,1% dos pacientes foi estabelecido o diagnóstico LES e nos restantes (32,9%) de AR. A média da duração do tratamento foi de $7,1 \pm 0,7$ anos (variação entre 0,5 e 38 anos), excedendo os 5 anos em 24 pacientes (61,5%). A dose diária média foi de 5,7 mg/Kg/dia (2,5 a 8,0 mg/Kg/dia) e a dose cumulativa média de 956,9 g (36,5 a 5548 g). Em, aproximadamente, um terço dos doentes a dose diária ajustada ao peso e a dose média cumulativa total (33,3% e 35,9%, respectivamente) eram superiores ao cut-off indicado como de alto risco, definidos pela AAO e acima citados.³⁵ Todos estavam medicados com dose diária igual ou inferior a 400 mg. Nenhum dos doentes apresentava patologia hepática ou renal associada. Em comum o facto de se apresentarem assintomáticos, sem achados sugestivos de toxicidade à fundoscopia, com MAVC média de $84,7 \pm 2,8$ letras (77 a 90 letras) e PEC 10-2 sem alterações.

Os resultados de cada um dos exames complementares

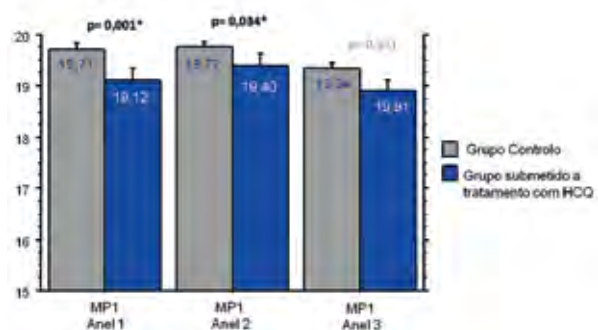
realizados foram comparados com um grupo controlo respectivo ajustado à idade e características demográficas (médias de idade, em anos, e respectivo erro-padrão: CCT – 44, 6 ± 1,7; MP1 – 38,2 ± 1,4; ERGmf - 43,7 ± 1,8)

A avaliação cromática pelo CCT mostrou alterações estatisticamente significativas ($p < 0,001$) no grupo tratado com HCQ comparativamente ao grupo controlo nos 3 eixos, particularmente no azul, como se pode observar no gráfico 1.



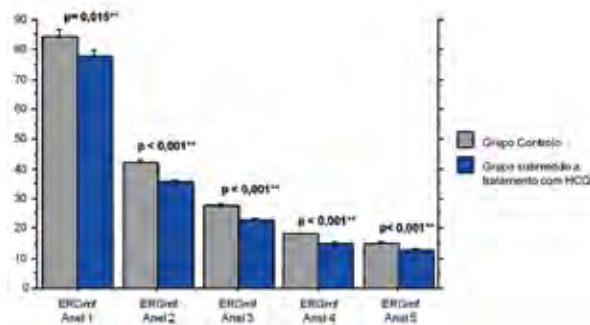
Gráf. 1 | Resultados obtidos no CCT no grupo controlo (N=60) em comparação com o grupo submetido a tratamento com HCQ (N=79). Pode-se objectivar alteração estatisticamente significativa nos 3 eixos cromáticos, especialmente no azul ($p < 0,001$). *Teste de Mann-Whitney.

A MP1 mostrou redução estatisticamente significativa na sensibilidade retiniana no anel central (A1) ($p = 0,001$) com tendência para apresentar decréscimo igualmente no A2 ($p = 0,034$). O anel mais periférico (A3) não apresentou diferença entre o grupo controlo e os submetidos a tratamento. Os resultados encontram-se organizados no gráfico 2.



Gráf. 2 | Comparação dos resultados obtidos na MP1 entre o grupo controlo (N=31) e o grupo sob tratamento contínuo com HCQ (N=79), com diminuição estatisticamente significativa da sensibilidade retiniana nos anéis 1 e 2 no grupo a realizar tratamento médico. *Teste de Mann-Whitney.

O ERGmf revelou decréscimo estatisticamente significativo na amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente nos anéis 2 a 5 ($p < 0,001$), comparativamente ao grupo controlo, como se encontra esquematizado no gráfico 3.



Gráf. 3 | Comparação dos resultados da amplitude da onda P1 nos 5 anéis do ERGmf entre o grupo controlo (N=78) e o grupo submetido a tratamento com HCQ (N=79). Pode-se facilmente verificar uma redução estatisticamente significativa na amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente do 2 ao 5 no grupo sob tratamento com HCQ vs grupo controlo. **Teste t-student.

Não se encontrou qualquer correlação entre os vários exames realizados entre si, bem como no estudo comparativo entre o grupo com diagnóstico de LES e o com AR.

Através do GLM foi possível identificar a duração do tratamento como a variável com maior impacto no conjunto dos exames realizados. Verificou-se que o tempo de medicação (inferior vs superior a 5 anos) permite explicar 19% da variabilidade encontrada na amplitude da onda P1 no anel 1 do ERGmf entre esses 2 sub-grupos (A1: $p < 0,001$, $\eta^2_{parcial} = 19\%$); Encontrou-se, ainda, associação entre a duração do tratamento e as alterações na amplitude da onda P1 nos anéis 2 e 5 (A2: $p < 0,001$, $\eta^2_{parcial} = 16,4\%$; e A5: $p = 0,006$, $\eta^2_{parcial} = 10,8\%$) e entre a idade do doente e a redução da sensibilidade retiniana nos anéis 2 e 3 da MP1 ($p = 0,011$, $\eta^2_{parcial} = 9,3\%$ e $p = 0,014$, $\eta^2_{parcial} = 8,7\%$ respectivamente). Neste estudo não se encontrou efeito da dose cumulativa ou da dose diária ajustada ao peso no resultado dos diversos exames realizados.

Foi, ainda, estudada a correlação, através do coeficiente de Spearman, entre os factores de risco (duração do tratamento, dose cumulativa, dose diária ajustada ao peso e idade) e os vários exames realizados. Considerando todo o grupo de doentes incluídos neste trabalho foram encontradas relações estatisticamente significativas entre: (i) o CCT e a idade; (ii) a diminuição da sensibilidade retiniana nos anéis

2 e 3 da MP1 e a duração de tratamento, dose cumulativa e idade, e (iii) o declínio da amplitude da onda P1 no ERGmf e a duração de tratamento, dose cumulativa e idade. Contudo todas estas correlações são fracas ($r < 0,4$), com pouco robustez, e devem ser desprezadas. Considerando apenas o sub-grupo dos doentes sob tratamento contínuo há mais de 5 anos já é possível objectivar uma correlação estatística significativa e com valor de $r > 0,4$, o que já demonstra alguma robustez e relevância, entre o CCT e a idade do paciente, ou seja, quanto maior a idade do paciente medicado há mais de 5 anos, maiores as alterações objectivadas no CCT. Foi igualmente encontrada, para o mesmo subgrupo, uma correlação significativa entre a diminuição da sensibilidade retiniana no anel 2 (para-central) da MP1 e a dose cumulativa e duração do tratamento.

Finalmente foi avaliada, para cada um dos testes, a sua capacidade discriminatória de doença, com a determinação das curvas de ROC, dos valores de sensibilidade e

especificidade, dos valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) bem como da área sob a curva (AUC) e respectivos intervalos de confiança (IC) e ainda definido o ponto de corte ideal. Os resultados obtidos encontram-se sumarizados na tabela 1. De acordo com esta análise sobre a acuidade dos exames realizados pode-se verificar que todos eles podem ser utilizados para classificar os doentes. Contudo, os que apresentam maior capacidade discriminatória são a avaliação do eixo azul no CCT e a amplitude da onda P1 nos anéis 2 ao 5 do ERGmf. É, ainda, possível objectivar que a determinação da amplitude da onda P1 nos anéis 2 ao 5 do ERGmf mostrou uma especificidade superior aos restantes testes realizados (média de 82,1%), enquanto a avaliação do eixo azul no CCT revelou maior sensibilidade (79%).

As figuras 1 e 2 documentam, com exemplo de dois dos olhos incluídos no estudo, os resultados obtidos nos diferentes exames realizados.

Tabela 1 | Tabela que sumariza a capacidade discriminatória para cada um dos exames realizados, nomeadamente a área sob a curva (AUC) e respectivos intervalos de confiança (IC), o ponto de corte ideal, a sensibilidade e especificidade bem como o valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

Variável		AUC			Ponto de corte ideal	Sensibilidade		Especificidade		VPP	VPN
		Valor	IC95%	p		Valor	IC95%	Valor	IC95%		
CCT	Verde	0,682	0,596-0,759	<0,001	> 46,50	56,58	44,7-67,9	71,67	58,6-82,5	71,7	56,6
	Vermelho	0,704	0,620-0,779	<0,001	> 51,00	47,37	35,8-59,2	83,33	71,5-91,7	78,3	55,6
	Azul	0,770	0,690-0,838	<0,001	> 59,90	78,95	68,1-87,5	61,67	48,2-73,9	72,3	69,8
MP1	A1	0,706	0,609-0,791	<0,001	≤ 19,83	72,97	61,4-82,6	64,52	45,4-80,8	83,1	50,0
	A2	0,623	0,524-0,716	0,046	≤ 19,94	59,46	47,4-70,7	67,74	48,6-83,3	81,5	41,2
ERGmf Amplitude onda P1	A 1	0,610	0,529-0,688	0,015	≤ 86,30	73,68	62,3-83,1	47,44	36,0-59,1	57,7	64,9
	A 2	0,724	0,646-0,793	<0,001	≤ 34,30	46,05	34,5-57,9	87,18	77,7-93,7	77,8	62,4
	A 3	0,750	0,674-0,814	<0,001	≤ 24,10	71,05	59,5-80,9	71,79	60,5-81,4	71,1	71,8
	A 4	0,754	0,679-0,820	<0,001	≤ 14,80	55,26	43,4-66,7	88,46	79,2-94,6	82,4	67,0
	A 5	0,732	0,655-0,800	<0,001	≤ 13,10	61,84	50,0-72,8	80,77	70,3-88,8	75,8	68,5

DISCUSSÃO

A CQ e HCQ são fármacos amplamente utilizados no tratamento de várias doenças reumatismais, auto-imunes e dermatológicas, contudo apresentam efeitos tóxicos oculares, nomeadamente retinopatia.^{1,2,5,6,8,10,11,15-17} Uma vez estabelecida, as consequências visuais poderão ser graves, irreversíveis e até progressivas.^{6,9-11,22-26} Apesar da toxicidade da HCQ ser comprovadamente inferior à da CQ, facto que permitiu que a suplantasse ao longo dos anos,^{1,6,10,47} os seus efeitos retinianos não são desprezíveis. Apesar de raros, existem casos de toxicidade descritos na literatura científica, mesmo quando submetidos a vigilância oftalmológica.^{1,2,6-11,18,27,28,30,32,33,48} O rastreio oftalmológico destes doentes é crucial na detecção precoce de toxicidade,^{8,9,26,34} enquanto alterações funcionais subtis ainda poderão ser reversíveis com a suspensão da medicação.^{8,9,11,21,23,28,33,35} Contudo, os critérios e procedimentos diagnósticos, bem como o esquema de vigilância, não são consensuais nem claramente definidos. O debate sobre as recomendações adequadas mantém-se pelo facto de ser uma entidade rara mas com consequências possivelmente devastadoras.¹⁸ A empresa responsável pela distribuição deste fármaco recomenda a avaliação oftalmológica complementada

com exames campimétricos trimestrais.⁴⁹ Há autores que defendem a não realização de qualquer vigilância específica.^{50,51} Em 2002, a AAO organiza algumas normas para rastreio da toxicidade ocular da CQ e HCQ, em que preconiza a avaliação oftalmológica anual com observação do fundo ocular sob midriase complementada com PEC 10-2 após cinco anos de terapêutica contínua, antecipada na presença de qualquer factor de risco ou sintoma ocular.⁹ Se detectadas alterações fundoscópicas características ou a presença de escotomas reprodutíveis na campimetria central o único tratamento disponível é a suspensão do fármaco, decisão que deve ser tomada em conjunto com o reumatologista, internista ou dermatologista assistente.⁹

A estratificação do risco é essencial para o correcto seguimento destes doentes. Os factores estipulados pela AAO^{9,35} e associados a maior probabilidade de retinopatia são dose diária superior a 400 mg ou ajustada ao peso superior a 6,5 mg por Kg, dose cumulativa maior que 1000g, mais de 5 anos de tratamento contínuo, bem como a idade do paciente, patologia renal ou hepática associada e retinopatia concomitante.^{1,2,6,9-11,18,20,26,28-35} Classicamente consideradas a dose diária e a ajustada ao peso como os factores mais preponderantes no risco de retinopatia,^{2,6,9,18,20,26,29} este facto tem vindo a

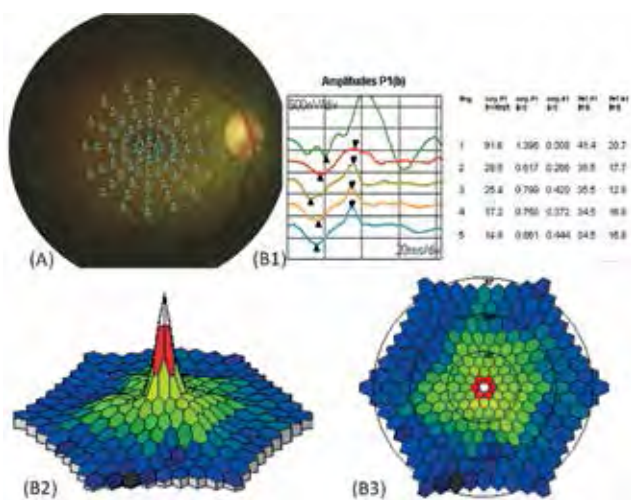


Fig. 1 | Caso clínico do OD de uma doente do sexo feminino de 33 anos sob tratamento médico contínuo para LES com HCQ há 10 anos. Está medicada com 400 mg/dia e dose diária ajustada ao peso de 6,7 mg/Kg/dia e dose cumulativa total de 1460 g. Encontra-se assintomática, com MAVC de 85 letras sem alterações à fundoscopia ou na campimetria central. O CCT revela alterações cromáticas no eixo azul; (A) A MPI mostra alterações discretas na sensibilidade retiniana. (B). O ERGmf evidencia depressão paracentral com diminuição da amplitude da onda P1 no A2.

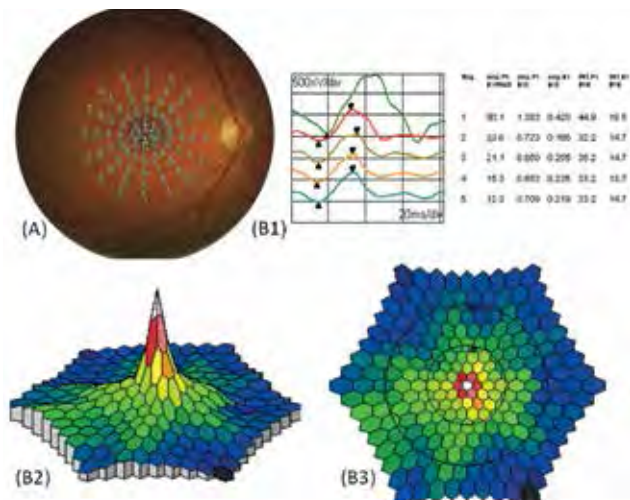


Fig. 2 | Caso clínico do OD de uma doente do sexo feminino de 60 anos medicada há 4 anos com HCQ por LES. Com dose diária de 400 mg, ajustada ao peso de 6,9 mg/Kg/dia e cumulativa de 584g. Apresenta MAVC de 90letras, sem sintomas ou sinais de toxicidade à fundoscopia ou na campimetria central. O CCT evidencia ligeira discromatopsia no eixo azul; (A) A MPI não mostra alterações significativas na sensibilidade retiniana (B) É possível objectivar no ERGmf diminuição da amplitude da onda P1 dos anéis 2 a 5.

perder importância em estudos mais recentes, que dão maior destaque à dose cumulativa e à duração do tratamento.^{11,21,23,35}

No presente estudo os autores consideraram um grupo constituído por 76 olhos de 39 doentes, na maioria mulheres (92,5%) com idade média de 46,5±1,5 anos (variação 23-69 anos). Em comum é de realçar o facto de estarem assintomáticos, sem défices visuais ou alterações na fundoscopia e no PEC 10-2 realizado. Apesar de todos os doentes estarem medicadas com uma dose diária igual ou inferior a 400 mg, quando calculada a mesma ajustada ao peso variava entre 2,5 a 8,0 mg/Kg/dia, excedendo num terço dos pacientes os 6,5/mg/Kg/dia recomendados. Na altura da avaliação, a média da duração do tratamento era de 7,1 ± 0,7 anos, sendo superior a 5 anos em 24 doentes (61,5%). A dose cumulativa média estimada foi de 956,9 g (de 36,5 a 5548 g), superior aos 1000g estipulados como critério de alto risco em 36% dos pacientes. Foi excluída qualquer patologia renal ou hepática concomitante bem como a presença de maculopatia prévia.

Com recurso ao GLM foi possível identificar a duração de tratamento superior a 5 anos como a variável com maior impacto nos exames realizados, nomeadamente na amplitude da onda P1 nos anéis 1, 2 e 5 do ERGmf. Isso permite, inclusivamente, explicar a variabilidade de 19% e 16% nas alterações encontradas nos anéis 1 e 2 do ERGmf, respectivamente, nos testes efectuados aos doentes submetidos a tratamento por um período inferior a 5 anos, em relação ao sub-grupo tratado por um período superior. O mesmo efeito é extensível aos anéis 3 e 4 do ERGmf. Por outro lado, a idade do paciente está relacionada com a diminuição da sensibilidade retiniana objectivada nos anéis 2 e 3 da microperimetria. Com esta análise, não se encontrou qualquer efeito da dose cumulativa ou diária ajustada ao peso.

Para aprofundar estes dados foram obtidas as correlações entre os factores classicamente descritos como de alto risco^{9,35} e os resultados obtidos nos exames realizados. Considerando todo o grupo de doentes, apenas foram obtidas correlações fracas que não devem ser valorizadas. Quando se estratifica e se equaciona apenas o sub-grupo submetido a tratamento contínuo há mais de 5 anos é possível constatar que quanto maior a idade do doente mais alterações se encontram na avaliação cromática com CCT e doses cumulativas superiores e maior duração do tratamento estão associados a menor sensibilidade retiniana no anel 2 da microperimetria.

Recentemente, Wolfe e Marmor publicaram um trabalho que incluiu 3995 doentes que realizaram tratamento ou estavam medicadas com HCQ. Apesar de concluírem que a retinopatia é uma consequência rara desta terapêutica, o risco de toxicidade estava estreitamente relacionado com a duração de tratamento e com a dose cumulativa, sendo praticamente nulo nos primeiros anos. Segundo os autores, este

aumenta em cerca de 5 vezes após 7 anos de tratamento ou quando a dose cumulativa excede os 1000g. A dose diária ou ajustada ao peso e a idade não estariam associadas a maior probabilidade de retinopatia, pelo que recomendam, apenas, vigilância anual após completados os 5 anos de tratamento contínuo.²¹

Em 2011, a AAO publicou a revisão das orientações de rastreio, dando ênfase a novos testes objectivos como o ERGmf, o OCT e a AF. A fundoscopia e a avaliação campimétrica central, até então considerados como gold-standard, têm demonstrado ser menos sensíveis na detecção de alterações funcionais precoces e subtis que estes novos exames, facto que assume capital relevância no prognóstico visual destes pacientes. De acordo com as recomendações actuais, pelo menos um destes testes deve ser incluídos na avaliação oftalmológica de rotina, sendo indispensáveis na ínfima suspeição clínica.³⁵ Com a realização deste estudo, que incluiu doentes medicadas com HCQ sem sinais ou sintomas de toxicidade retiniana, foi possível analisar os resultados dos exames clínicos realizados, nomeadamente o ERGmf, microperimetria e CCT.

O ERGmf é um teste objectivo da função visual que permite o mapeamento topográfico das respostas locais da retina no pólo posterior.¹¹ Tem sido sugerido como a chave para a detecção precoce de toxicidade, ainda num estágio pré-clínico,^{11,23,28,33,36-41} inclusive mais sensível que a campimetria central.^{35,41,42}

Neste trabalho, o ERGmf foi avaliado em cinco anéis concêntricos e objectivou-se redução estatisticamente significativa da amplitude da onda P1 em todos os anéis, especialmente nos anéis 2 ao 5 ($p < 0,001$), com depressão da sensibilidade retiniana para e peri-central nos pacientes sob tratamento, comparativamente ao grupo controlo.

Também Lyons and Severns calcularam a média da amplitude do ERGmf para 5 anéis concêntricos e desenvolveram um programa de análise comparativo entre os resultados dos vários anéis com o anel central. Os autores encontraram alterações em 28% dos olhos, sendo a mais frequentemente observada o aumento da relação da amplitude de resposta do anel 1 em relação ao anel 2, o que equivale a perda peri-central na sensibilidade retiniana (em 62% dos casos). Segundo os mesmos, a metodologia aplicada fornece informação quantitativa e clara para detecção precoce de toxicidade.²³

Maturi et al. identificaram alterações no ERGmf em 11 de 19 pacientes (58%) medicadas com HCQ, sendo, igualmente, a diminuição da sensibilidade retiniana na região peri-central a alteração mais frequentemente encontrada.²⁸

Lai e os seus associados reforçaram a relação das alterações objectivadas no ERGmf com a toma da HCQ ao realizarem um estudo prospectivo com monitorização dos

resultados deste exame ao longo de 2 anos. Constataram o declínio longitudinal da função retiniana com a manutenção da medicação que poderia ser reversível com a sua suspensão. Os autores encontraram alterações no ERGmf em 5 dos 24 olhos (21%) submetidos à avaliação inicial e, aos 2 anos de seguimento, em 12 dos 18 olhos (67%) que mantiveram a terapêutica. Neste estudo identificaram, ainda, correlação entre a dose cumulativa e as alterações na amplitude da resposta retiniana no ERGmf.¹¹ Anos mais tarde os mesmos autores mostraram que o ERGmf fornecia uma avaliação objectiva da função retiniana e que poderia complementar os achados da perimetria central.⁴²

Igualmente Moschos et al., através de um estudo comparativo entre o ERGmf e o Electrooculograma (EOG), constataram que o primeiro mostrava alterações retinianas mais precoces, presentes em 8 dos 20 doentes (40%) incluídos no estudo. Estas alterações foram reversíveis seis meses após a suspensão da terapêutica em 5 desses 8 pacientes (62,5%).³⁹

Chang et al. descreveram alterações precoces no ERGmf em 17 de 46 olhos (37%) medicados com HCQ, clinicamente assintomáticos sem sinais de toxicidade retiniana. Estes 17 doentes registavam, em média, doses cumulativas e duração do tratamento superior em relação aos que apresentavam ERGmf dentro dos limites da normalidade.³³

No presente trabalho, a avaliação da amplitude da onda P1 nos anéis 2 ao 5 do ERGmf mostrou ser o teste mais específico (média de 82,1%) de entre os efectuados. Foi, ainda, possível relacionar o decréscimo na amplitude da onda P1 em todos os anéis do ERG com a duração do tratamento, sendo mais marcada no sub-grupo submetido a mais de 5 anos de terapêutica continua com HCQ. É importante referir que foram objectivadas, no presente estudo, alterações no ERGmf não só em pacientes medicados há vários anos (exemplo de caso clínico com duração de tratamento de 38 anos e dose cumulativa de 5548 g, com depressão marcada na região para-central), bem como em doentes com doses cumulativas tão baixas como 146g, medicados com menos de 400 mg/dia há apenas 2 anos e com dose diária ajustada ao peso inferior ao classicamente recomendado.

Lyons and Severns dividiram os doentes submetidos a tratamento com HCQ em 2 subgrupos, consoante a dose cumulativa fosse inferior ou superior a 1250g, e constataram alterações no ERGmf em cerca de metade dos pacientes com elevadas doses cumulativas em comparação aos 17,6% encontrados no subgrupo exposto a menor dose, o que equivale a um risco 2,8 vezes superior. Descreveram alterações significativas mesmo em doentes com doses cumulativas totais baixas, na ordem dos 400g. No trabalho publicado apontam a dose cumulativa como o factor preditivo mais importante, não encontrando relação com a dose diária ajustada ao peso,

a duração de tratamento ou a idade do paciente. Os autores propõem a inclusão do ERGmf numa estratégia de rastreio prudente individualizada com base na dose cumulativa.²³

Por sua vez, Maturi et al. encontraram diminuição na resposta foveal no ERGmf em 8 dos 19 doentes (42%) com medicados dose inferior a 6.5mg/Kg/dia,²⁸ enquanto que Lai e os seus associados descreveram alterações em pacientes medicados há menos de 5 anos.¹¹ Numa revisão da literatura, Yam e Kwok registaram casos de retinopatia em pacientes tratados por um período de 1,9 meses bem como 14 casos de doentes medicados com dose inferior à considerada de alto risco.²⁰ Também Elder et al. constataram alterações campimétricas para-centrais precoces em doentes tratados há menos de 5 anos e com doses inferiores às recomendadas.³²

Estes dados vêm contrariar a hipótese, defendida por outros autores, de que a toxicidade retiniana não se desenvolve em pacientes com doses diárias inferiores a 400 mg/dia ou a 6,5 mg/Kg/dia.^{2,6,29,52} Sugere, igualmente, que outros factores, genéticos ou adquiridos, possam influenciar o desenvolvimento de retinotoxicidade. Shroyer et al. sugeriram que uma mutação no gene ABCA4 pode aumentar a susceptibilidade para a toxicidade pela HCQ, mesmo com doses diárias recomendadas, contudo nunca foi confirmado cientificamente.³¹

A constatação de casos de toxicidade, mesmo na ausência de qualquer critério de alto risco durante os primeiros anos de tratamento, implica cautela e vigilância, com avaliação obrigatória à mínima suspeição clínica.

O ERGmf tem ganho popularidade, com recomendação, por parte de vários autores, para ser integrado na vigilância destes doentes,^{11,23,40} estando inclusivé já incluído nas recentes orientações da AAO para o rastreio oftalmológico regular.³⁵ Este tem demonstrado ser eficaz na detecção precoce de toxicidade retiniana pelo que não deve ser considerado como alternativa mas sim como teste útil, essencial na abordagem destes doentes. Contudo, os resultados do ERGmf devem ser analisados com precaução, sendo fundamental determinar em que casos a perda precoce e sub-clínica de função retiniana evolui para estadios que possam comprometer significativamente a visão. Será necessária a realização de um estudo longitudinal, com seguimento destes doentes e avaliar os resultados obtidos ao longo do tempo. Actualmente, a detecção destas alterações precoces permitem identificar os doentes em risco de desenvolverem retinopatia e que necessitam de vigilância mais apertada e cuidadosa, não sendo, contudo, indicação evidente para suspensão da terapêutica. Essa decisão deverá ser sempre equacionada no âmbito de uma equipa pluridisciplinar com reumatologista, internista ou dermatologista assistente, pois a HCQ é arma terapêutica eficaz no controle da patologia de base, que permite evitar os efeitos adversos de tratamentos alternativos, como a corticoterapia

ou imunossupressores,^{53,54} sendo que sua suspensão pode acarretar um aumento da actividade da doença sistémica,⁵⁵ o que se pode revelar mais prejudicial que as possíveis consequências visuais com a continuação da sua toma.⁵⁴ Lai e os seus associados optaram por apenas suspender a medicação nos pacientes com alterações no ERGmf que desenvolveram sintomas visuais ou defeitos campimétricos.¹¹ Marmor realça que as alterações precoces são importantes na estratificação dos doentes que requerem observação mais regular mas, segundo o autor, é pouco provável que representem toxicidade clinicamente relevante ou que requeiram alteração da terapêutica.⁵⁴ Encontram-se descritas importantes variações intra-pessoais na amplitude do ERGmf (na ordem dos 10 a 30%),⁵⁶⁻⁵⁸ o que pode reduzir a eficácia deste exame na decisão clínica, pelo que são necessários critérios estipulados bem definidos que indiquem quando as alterações encontradas necessitam de uma abordagem mais agressiva. No entanto, esta variabilidade pode ser minimizada ao identificar anéis concêntricos centrais e avaliar a médias das respectivas amplitudes do sinal retiniano, o que permite aumentar a sua sensibilidade.²³ Outra possível desvantagem apontada ao ERGmf é o facto de não estar universalmente disponível. Há ainda que considerar a hipótese remota de que as doenças auto-imunes crónicas de base possam afectar a retina^{11,23,54} e o facto da HCQ poder apresentar efeitos farmacológicos retinianos que não correspondam a toxicidade.⁵⁴

O CCT, realizado para avaliar a função cromática, mostrou, neste trabalho, alterações estatisticamente significativas no grupo tratado com HCQ nos 3 eixos, particularmente no azul ($p < 0,001$). Revelou ser um exame de fácil execução, sensível e que fornece informação quantitativa que pode ser extremamente útil na detecção precoce e minimização de toxicidade retiniana.

É importante salientar que a avaliação do eixo azul pelo CCT foi a que apresentou maior sensibilidade (79%) no conjunto de testes realizados neste estudo. Foi ainda possível constatar correlação entre os resultados do CCT e a idade do paciente no sub-grupo com duração de tratamento superior a 5 anos.

Há diversos estudos que mostram que a visão cromática se encontra claramente afectada em pacientes com maculopatia, em estadio avançado de toxicidade,^{18,20,40} mas foram, igualmente, descritas alterações precoces e subtis no eixo azul que podem evoluir para discromatopsia no eixo verde-vermelho com o avançar da retinopatia.^{14,18,43-45}

Yam e Kwok encontraram, numa exhaustiva revisão bibliográfica, alterações nos testes da função cromática em 16 dos 22 casos (72%) de retinopatia avaliados entre 1960 e 2005.²⁰ Contudo, escasseiam os artigos sobre a avaliação de sinais de toxicidade precoce na visão cromática.

Apesar de não reunir consenso sobre a sua especificidade e sensibilidade,^{9,35,59} a avaliação da visão cromática parece ser uma ferramenta útil na avaliação de toxicidade precoce,^{14,43-45} com os testes computadorizados a obterem melhores resultados no rastreio destes doentes comparativamente a outras opções, nomeadamente ao teste de Ishiara.^{14,44} Ventura et al. estudaram a visão cromática em 32 doentes assintomáticos sem sinais de toxicidade medicados com CQ através do CCT, do teste FarnsworthMunsell H100 (FM100), do Farnsworth D15 e o teste Lanthony dessaturado (D15d). O CCT permitiu identificar discromatopsia em 24 dos doentes (75%) avaliados, dos quais 11 apresentavam alterações selectivas no eixo azul e 13 anomalias mais difusas. Foi o teste que apresentou maior sensibilidade entre os realizados com o D15 a apresentar os piores resultados. Os autores descreveram, ainda, correlação entre as alterações objectivadas no CCT e a dose cumulativa, contudo foram observados testes fora da normalidade mesmo em casos de doses cumulativas baixas.¹⁴

Neubauer e os seus associados estudaram a visão cromática em doentes com alterações pigmentares ligeiras inespecíficas na fundoscopia bem como em casos de retinotoxicidade definitiva, através de teste de cores computadorizado. Os autores descreveram alterações precoces no eixo do azul que afectaria o eixo verde/vermelho em estadios avançados da patologia.⁴⁴ Os mesmos achados tinham sido constatados por Vu e Easterbrook.⁴³ A metodologia testada demonstrou ser sensível e específica, e um teste normal teoricamente excluiria toxicidade retiniana.⁴⁴

É importante na interpretação dos resultados obtidos nos testes cromáticos a avaliação numa primeira abordagem, especialmente em doentes do sexo masculino, para excluir discromatopsia congénita.⁹ Encontram-se descritas na literatura alterações relacionadas com o envelhecimento, como a catarata, que podem produzir defeitos no eixo azulamarelo contudo, nesses casos, não existe perda de sensibilidade no espectro do vermelho,^{60,61} ao contrario dos resultados encontrados no presente estudo, com alteração identificada nos 3 eixos cromáticos.

O CCT parece ser uma mais-valia e deve ser incluído no rastreio oftalmológico destes doentes, pois parece permitir, através de um exame quantitativo, simples e rápido, a estratificação dos doentes que necessitam de investigação e vigilância mais atenta bem como ser útil no seguimento destes doentes. Contudo o estudo da visão cromática não é, ainda, considerado pela AAO como componente na observação oftalmológica de rotina.^{9,35} Tal como no ERGmf, discromatopsia ligeira, sem outros achados sugestivos de toxicidade, não é sinónimo de retinopatia.⁴³ Permite identificar os doentes que necessitam de avaliação mais cuidadosa e de outros

exames complementares mas não implica a suspensão imediata da terapêutica.

Finalmente, a microperimetria permite a exacta correlação entre os detalhes topográficos do fundo ocular e a sua sensibilidade à luz, com a possibilidade de relacionar estrutura-função numa área seleccionada. A MP1 permite a avaliação automatizada independente das características de fixação.⁴⁶ O sistema permite inclusive quantificar o limiar de sensibilidade exactamente nos mesmos pontos da retina testados em exames anteriores, sendo extremamente útil para valorizar alterações objectivadas durante o seguimento.

No presente trabalho foi possível identificar o decréscimo estatisticamente significativo na sensibilidade retiniana no anel central (A1) ($p=0,001$) com tendência para apresentar o mesmo resultado no A2 ($p=0,034$). O anel mais periférico (A3) não evidenciou diferença entre o grupo controlo e os submetidos a tratamento. Foi possível estabelecer correlação entre as alterações no anel 2 da MP1 e a dose cumulativa e tempo de medicação, o que nos indica que a sensibilidade retiniana diminui com o aumento da dose cumulativa e da duração do tratamento. Não estão reportados, até à data, estudos comparativos dos resultados da MP1 nos doentes submetidos a tratamento contínuo com HCQ.

Em resumo, todos os doentes incluídos neste estudo encontravam-se assintomáticos, sem défices visuais, alterações fundoscópicas ou campimétricas. Contudo, os exames realizados, nomeadamente o ERGmf, o CCT e a MP1 permitiram identificar alterações retinianas precoces. De acordo com os resultados obtidos, estes testes parecem ter maior sensibilidade na detecção precoce de toxicidade em comparação ao anteriormente preconizado como gold-standard.

Uma vez estabelecida perda campimétrica para-central ou alterações maculares fundoscópicas, o dano retiniano pode ser irreversível e pode progredir mesmo com a suspensão da terapêutica.⁶² Até à data não existe qualquer tratamento eficaz para esta condição, excepto a suspensão da medicação.^{9,11,35} Daí a necessidade da utilização testes sensíveis que permitam a identificação atempada e a minimização da toxicidade retiniana.

Tal como em publicações anteriores,^{9,11,18,35} os autores deste estudo consideram essencial a estratificação de acordo com o risco de toxicidade. Após uma avaliação inicial antes ou aquando do início da terapêutica, os doentes devem ser observados anualmente, excepto na presença de sintomas ou sinais suspeitos. Se observada alteração em qualquer exame realizado, os pacientes devem ser observados num curto espaço de tempo e, se comprovada a retinotoxicidade, a decisão de suspender a terapêutica deve ser sempre equacionada no âmbito geral, em equipa multi-disciplinar.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, novos exames complementares, nomeadamente o CCT e o ERGmf, demonstraram ser sensíveis e específicos na avaliação de alterações precoces e subtis na função retiniana, mesmo na ausência de sintomas ou sinais de toxicidade, nomeadamente na fundoscopia ou no PEC 10-2.

É importante reforçar que as alterações precoces observadas nestes testes permitem identificar doentes com maior probabilidade de desenvolverem retinopatia; contudo, na ausência de outros sinais clínicos, não são indicação imediata para a suspensão da medicação.

Este grupo de trabalho propõem a alteração das recomendações de rastreio destes doentes, com a realização de ERGmf, já incluído nas orientações mais recentes,³⁵ bem como do CCT. Estes devem ser realizados na avaliação oftalmológica inicial, na presença de qualquer sinal ou sintoma suspeito de toxicidade, em particular alterações campimétricas, mesmo que inespecíficas, em doentes de alto risco ou sob tratamento médico há mais de 5 anos e serem incluídos no rastreio oftalmológico regular a complementar observação oftalmológica e PEC 10-2. Enquanto não estão disponíveis outros métodos que possam clarificar o maior risco de toxicidade precoce, como testes genéticos ou avaliação metabólica, a estratificação com base nos critérios risco definidas pela AAO, nomeadamente a duração do tratamento, parecem-nos fundamentais para a correcta orientação destes doentes.

Contudo, apesar dos resultados obtidos serem entusiasmantes, é importante complementar a informação obtida com um estudo longitudinal destes doentes com o objectivo de avaliar a evolução dos exames bem como registar qualquer sintoma ou sinal sugestivo de toxicidade a fim de definir critérios claros que nos permitam direccionar a orientação destes doentes e possível decisão terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985; 12:692-694.
2. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991;23:292-296.
3. Wallace D J. Antimalarial therapies. In: Wallace D J, Hahn B H, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th edn. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 563-73.
4. Wallace DJ. Antimalarial agents and lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 243-63.
5. Carr RE, Gouras P, Gunkel RD. Chloroquine therapy.

- Arch Ophthalmol 1966; 55: 171-178.
6. Levy GD, Munz SJ, Paschal J, Cohen HB, Pince KJ, Peterson T. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis & Rheumatism* 1997 Aug; 40(8): 1482-6.
 7. Fielder A, Grahan E, Jones S, Silman A, Tullo A. Royal College of Ophthalmologists guidelines: ocular toxicity and hydroxychloroquine. *Eye* 1998; 12:907-909.
 8. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 649-656.
 9. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377-1382.
 10. Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, Rougas K, Nikolaou A, Kostopoulos C, Mavrikakis M. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003; 110:1321-1326.
 11. Lai TY, Chan WM, Li H, Lai RY, Lam DS. Multifocal electroretinographic changes in patients receiving hydroxychloroquine therapy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:794-807.
 12. Bernstein H, Zvaifler N, Rubin M, Mansour SAM. The ocular deposition of chloroquine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1963(2): 384-392.
 13. Easterbrook M. Dose relationships in patients with early chloroquine retinopathy. *J Rheumatol* 1987;14:472-475.
 14. Ventura DF, Silveira LC, Nishi M, et al. color vision loss in patients treated with chloroquine. *Arq Bras Oftalmol* 2003;66:9-15.
 15. Cambiaggi A. Unusual lesions in a case of systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1957; 57: 451-453.
 16. Hobbs HE, Sorsby A, Freedman A. Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet* 1959; 2: 478-480.
 17. Shearer RV, Dubois EL. Ocular changes induced by long term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy. *Am J Ophthalmol* 1967; 64: 245-252.
 18. Payne JF, Hubbard GB, Aeberg TM, Yan J. Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2011;95:245-250.
 19. Easterbrook M. An ophthalmic view on the efficacy and safety of chloroquine versus hydroxychloroquine. *The Journal of Rheumatology* 1999;26:9.
 20. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006; 12(4):294-304.
 21. 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.
 22. Easterbrook M. Long-term course of antimalarial maculopathy after cessation of treatment. *Can j Ophthalmol* 1992;27:237-239.
 23. 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.
 24. Shinjo SK, Maia Jr OO, Tizziani VAP et al. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy in rheumatoid arthritis: related to disease duration. *Clin Rheumatol* 2007;26:1248-1253.
 25. Tehrani R, Ostrowski R, Hariman R, Jay W. *Seminars in Ophthalmology* 2008, 23: 201-209.
 26. 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.
 27. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin* 1999; 39:49-57.
 28. Maturi RK, Yu M, Weleber RG. Multifocal electroretinographic evaluation of long-term hydroxychloroquine users. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 973-981.
 29. Mackenzie AH. Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *AM J Med* 1983;75:40-45.
 30. Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 1993 Oct; 23(2 suppl 1):62-7.
 31. Shroyer NF, Lewis RA, Lupski JR. Analysis of the ABCR (ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131: 761-766.
 32. Elder M, Rahman AM, McLay J. Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquine. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1729-1733.
 33. Chang W, Katz B, Warner J, Vitale A, Creel D, Digre K. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. *Retina* 28: 1478-1486, 2008.
 34. Semmer AE, Lee MS, Harrison AR. Hydroxychloroquine retinopathy screening. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1653-1655
 35. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-422.
 36. Maturi RK, Folk JC, Nichols B, Oetting TT, Kardon

- RH. Hydroxychloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1262-1263.
37. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza MLA. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:251-258.
38. Penrose PJ, Tzekov RT, Sutter EE, Fu AD, Allen JR, AW, Fung WE, Oxford KW. Multifocal electroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina* 2003;23:503-512.
39. Moschos M, Moschos M, Apostolopoulos M, Mallias J, Bouros C, Theodossiadis G. Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol* 2004; 108: 47-53.
40. Teoh SC, Lim J, Koh A, LIM T, FU E. Abnormalities on the multifocal electroretinogram may precede clinical signs of hydroxychloroquine retino-toxicity. *Eye*. 2006 Jan; 20(1): 129-32.
41. Gilbert ME, Savino PJ. Missing the bull's eye. *Surv Ophthalmol* 2007;52(4):440-442.
42. Lai TY, Ngai JW, Chan WM, Lam Ds. Visual field and multifocal electroretinography and their correlations in patients on hydroxychloroquine therapy. *Doc Ophthalmol* 2006; 112:177-87.
43. Linda Vu BL, Easterbrook M, Hovis JF. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1999;106:1799-1804.
44. Neubauer AS, Samari-kermani K, Schaller U, Welge-Lüssen U, Rudolph G. Detecting chloroquine retinopathy:electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87:902-908.
45. Razeghinejad MR, Torkaman F, Amini H. Blue-yellow perimetry can be an early detector of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy. *Med Hypotheses* 2005; 65(3):629-630.
46. Midena E. Microperimetry. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:183-186.
47. Mavrikakis M, S Papazoglou S, Sfikakis P, Vaiopoulos G, Rougas K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 1996; 55; 187-189.
48. Easterbrook M. The use of Amsler grids in early chloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1368-1372.
49. Sanofi-Aventis. Plaquenil: prescribing information including black box warning. Bridgewater, NJ, USA 2006.
50. Morsmann CDG, Livesey SJ, Richards IM, Jessop JD, Mills PV. Screening for hydroxychloroquine retinal toxicity: is it necessary? *Eye* 1990;4:572-576.
51. Morand EF, McCloud PI, Littlejohn GO. Continuation of long term treatment for hydroxychloroquine retinal toxicity in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1318-1321.
52. Johnson MW, Vine AK. Hydroxychloroquine therapy in massive total doses without retinal toxicity. *Am J Ophthalmol* 1987;104:139-144.
53. Block JA. Hydroxychloroquine and retinal safety. *Lancet* 1998;351:771.
54. Marmor MF. The dilemma of hydroxychloroquine screening: new information from the multifocal ERG. *Am J Ophthalmol* 2005;140:894-895.
55. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulphate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-154.
56. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Ito Y, Tanikawa A. Normal values of retinal response densities in multifocal electroretinogram. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100:810-816.
57. Tzekov RT, Gerth C, Werner JS. Senescence of human multifocal electroretinogram components: a localized approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:549-560.
58. Seiple W, Clements CJ, Greenstein VC, Carr RE, Holopigian K. Test-retest reliability of the multifocal electroretinogram and Humphrey visual fields in patients with retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 2004;109:255-272.
59. Nylander u. ocular damage in chloroquine therapy. *Acta Ophthalmol.* 1966;75:171-178.
60. Ruddock KH. Light transmission through the ocular media and macular pigment and its significance for psychophysical investigation. In: Jameson D, Hurvich LM, eds. *Visual psychophysics*. Berlin; New York: Springer-Verlag 1972;455.
61. Inherited and acquired colour vision deficiencies: fundamental aspects and clinical studies, Foster DH, ed. Boca Raton: CRC Press, 1991.
62. Sassani JW, Brucker AJ, Cobbs W et al. Progressive chloroquine retinopathy. *Ann Ophthalmol* 1983;15:19-22.

Vencedor “ex aequo” do prémio SPO/Novartis
Melhor apresentação na área da Retina

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar