



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

MARCELLE VIEIRA FREIRE

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO E
TRATAMENTO PRECOCE**

Aracaju/SE

2018

MARCELLE VIEIRA FREIRE

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA
IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rosana Cipolotti

Aracaju/SE

2018

Marcelle Vieira Freire

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA:
PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO E
TRATAMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Autora: Marcelle Vieira Freire

Orientadora: Prof^a. PhD. Rosana Cipolotti

Marcelle Vieira Freire

**GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA
IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Departamento de Medicina da
Universidade Federal de Sergipe como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina

Aprovada em: ____/____/____

Banca examinadora:

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

LISTA DE ABREVIACÕES

LLA – Leucemia Linfoide Aguda

GC - Glicocorticoides

PIO – Pressão Intraocular

HO – Hipertensão Ocular

POAG – Glaucoma Crônico de ngulo Aberto

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

AR - Alto Risco

BR –Baixo Risco

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
REVISÃO DE LITERATURA.....	9
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15
REGRAS PARA PUBLICAÇÃO.....	21
ARTIGO CIENTÍFICO	29
Resumo.....	29
Abstract	30
Introdução	31
Método	32
Resultados	33
Discussão	35
Conclusão.....	37
Referências.....	38

INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é, na faixa pediátrica, o câncer mais comum e responde por aproximadamente 26% dos casos de câncer infantil (WARD et al., 2014). Ao analisar sua proporção entre as leucemias, a LLA corresponde a 80% dos casos diagnosticados em pacientes de 0 a 14 anos e aproximadamente 56% dos casos em adolescentes acima dos 14 anos (WARD et al., 2014). Seu pico ocorre entre o segundo e o quinto anos de vida (nos países industrializados), com média de idade de 6,5 anos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7: 1) e em indivíduos de cor branca (YEOH et al., 2013; YASMEEN & ASHRAF, 2009; YOUNG et al., 1986). Nos últimos 30 anos, os avanços científicos se traduziram em melhorias nas propostas terapêuticas que culminaram numa redução da mortalidade por LLA em mais de 30% (WARD et al., 2014). Na atualidade, tais pacientes possuem, em média, uma sobrevida livre de doença de até 90% em cinco anos, sendo que a maior parte chega a ultrapassar 15 anos (WARD et al., 2014; MARCOUX et al., 2016).

Neste contexto, observa-se que cada vez mais as neoplasias vão se assemelhando às doenças crônicas: com a redução da mortalidade por determinados tipos de câncer, há que, *paripassu*, se começar a aprender a conviver com as implicações, imediatas e tardias, do tratamento, das complicações e da sobrevivência da doença. Desta maneira, cada vez mais a atenção da comunidade científica volta-se ao estudo dos efeitos a longo prazo do tratamento e da doença na saúde e na qualidade de vida desses pacientes que, agora, chegam, mais frequentemente, à idade adulta (ALLEMANI et al., 2015; BERBIS et al., 2014; HONG et al., 2014; MERTENS et al., 2014; WHELAN et al., 2010).

Já está bem estabelecido que, devido ao seu caráter infiltrativo, as leucemias cursam com sintomas extramedulares, e acometem, mais frequentemente, as meninges, os testículos, o olho e a órbita, nesta ordem (ÇAÇA et al., 2005). Por sua vez, as manifestações oculares decorrentes das leucemias estão presentes em cerca de 43 a 90% dos casos, a depender do estudo (TALCOTT; GARG; GARG, 2016; SHARMA et al., 2004). Estas manifestações tanto podem estar relacionadas à infiltração direta do olho e da órbita pelas células neoplásicas, quanto serem secundárias às anormalidades vasculares tumor-induzida que, por sua vez, podem comprometer a retina, o nervo ótico e os nervos oculomotores (REDDY; MENON, 1998).

Uma das complicações oculares possíveis é a indução de hipertensão ocular e consequente glaucoma iatrogênico pelo uso de glucocorticoides (GC), patologia denominada

glaucoma cortisônico. Além disso, o aumento da pressão intraocular (PIO) pode decorrer da própria infiltração da leucemia na malha trabecular (RAZEGHINEJAD & KATZ, 2012; MENDONCA et al., 2014).

O conhecimento sobre as manifestações oculares nas neoplasias de linhagem linfóide é importante para seu pronto diagnóstico e tratamento, além das evidências do envolvimento ocular associar-se a pior prognóstico (KINCAID et al., 1983; REDDY; MENON, 1998). A necessidade de identificação precoce de alterações oftalmológicas associadas a LLA podem justificar a criação de um protocolo de avaliação oftalmológica, já que se trata de doença oncológica com grande potencial de cura, acometendo indivíduos jovens com alta expectativa de vida.

REVISÃO DE LITERATURA

Os cânceres mais comuns nas crianças entre zero e 14 anos são LLA (26%), tumores do Sistema Nervoso Central (21%), neuroblastoma (7%) e linfoma não Hodgkin (6%). A frequência de LLA corresponde a 78% das leucemias nessa faixa etária. (YEOH et al., 2013; YASMEEN; ASHRAF, 2009; YOUNG et al., 1986; WARD et al., 2014)

A incidência de LLA na infância varia substancialmente de acordo com as regiões geográficas, raça, etnia, e em parte, devido a variações genéticas. Seu pico ocorre entre o segundo e o quinto anos de vida (nos países industrializados), com idade média de 6,5 anos, sendo mais frequente no sexo masculino (1,7: 1) e em indivíduos de cor branca. (YEOH et al., 2013; YOUNG et al., 1986). Em crianças, a mortalidade é mais baixa no sexo feminino, enquanto os índices de sobrevida são similares. Já nos adolescentes, a incidência é igual em ambos os sexos, enquanto a mortalidade é menor e a sobrevida maior para o sexo feminino (WARD et al., 2014). História familiar está presente em 5% dos casos. Os fatores ambientais podem ter influência, pois há uma maior incidência em países de baixa renda e isso tem sido atribuído a exposição precoce às infecções (YEOH et al., 2013; YOUNG et al., 1986). Nos Estados Unidos, a incidência estimada é de 3-4 por 100.000 crianças abaixo de 15 anos (SETH; SINGH, 2015). A Sociedade Americana de Câncer mostra que, em 2016, 6590 novos casos foram diagnosticados com 1400 mortes secundárias a LLA (TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017). No Brasil, a incidência, em Recife, é estimada em cerca de 4,85 casos por 100.000 crianças e adolescentes (LINS et al., 2016).

Em virtude dos avanços no tratamento, a taxa de mortalidade da LLA declinou mais de 30% nos últimos 30 anos (WARD et al., 2014). Hoje, uma criança com diagnóstico de LLA tem uma expectativa de sobrevida média em cinco anos de até 90% com 95% de probabilidade de viver mais 10 anos passados os cinco iniciais (WARD et al., 2014; MARCOUX et al., 2016).

Observa-se, contudo, que essa taxa de sobrevivência não é homogênea. Os pacientes menores de um ano e a faixa etária entre 15-19 anos têm pior prognóstico, com estimativa de vida até 70% menor quando comparados com crianças de faixa etária intermediária (WARD et al., 2014; TRAMA et al., 2016). Nos países em desenvolvimento, a taxa de sobrevida das leucemias pode chegar a valores tão baixos quanto 34% na Mongólia, ou atingir valores intermédios como de 62,6 a 66,9% no Equador, Brasil e Argentina, representando de maneira mais uniforme, a América do Sul (ALLEMANI et al., 2015). Dentro

do Brasil, alguns estudos reportam melhores resultados, com sobrevida em 5 anos de até 76,5% para pacientes com LLA (LINS et al., 2016). Mesmo assim, conquanto a taxa de sobrevida em cinco anos tenha uma variabilidade significativa, se observa como tendência geral que, devido a tratamentos menos agressivos, mais acessíveis e mais eficientes, tem-se aumentado a expectativa de vida de forma global e, por isso, há hoje um grande esforço em se compreender os riscos e efeitos a longo prazo, do tratamento e da doença, na saúde desses pacientes que, cada vez mais, têm maiores chances de se tornarem adultos.

Clinicamente, a sintomatologia é decorrente da disfuncionalidade dos linfócitos neoplásicos associada ao seu acúmulo sérico e infiltração tecidual, principalmente na medula óssea, onde são produzidos. O excesso de blastos medulares pode causar dor óssea, além de atrapalhar a produção de outras séries celulares, causando pancitopenia. Na LLA é comum ao exame a presença de anemia (86%), linfadenopatia (50%), hepatomegalia (67%) e esplenomegalia (58%). Nos exames laboratoriais, inicialmente há leucocitose (>50.000) observada em 20% dos pacientes, evoluindo para queda na quantidade de leucócitos (<10.000) em 50% dos casos, hemoglobina $<7\text{g/dl}$ em 54%, contagem de plaquetas <100.000 no momento do diagnóstico em 75% dos casos, com evolução para plaquetopenia (<20.000) em 33%, e comprometimento do Sistema Nervoso Central em 5% (YASMEEN; ASHRAF, 2009). Sistemicamente, o acúmulo de blastos extramedulares pode causar desde sintomas constitucionais como febre e astenia, até manifestações neurológicas, decorrentes de infiltração dos blastos no SNC. Depois das meninges e testículos, o olho e a órbita são o terceiro local mais acometido na leucemia aguda (ÇAÇA et al., 2005).

De maneira geral, a fisiopatologia do acometimento ocular na LLA deve-se a três mecanismos principais: I) infiltração direta do olho e órbita pelas células neoplásicas; II) anormalidades vasculares afetando a retina ou III) acometimento neuro-oftalmológico (REDDY; MENON, 1998). No primeiro caso, pode-se ter invasão de coróide, hifema, hipópio, heterocromia da íris, glaucoma secundário, proptose, episclerite (YALCINBAYIR et al., 2017; ÇAÇA et al., 2005); no segundo, hemorragias retinianas, manchas de Roth, exsudatos algodinosos, oclusões vasculares, descolamento de retina, microaneurismas, dilatação e tortuosidade venosa (YALCINBAYIR et al., 2017; SHARMA et al., 2004; ÇAÇA et al., 2005; CHAUDHURI; ROY; ROY, 2013); no terceiro, a infiltração do nervo óptico pode acarretar paralisia de nervos cranianos e papiledema (SHARMA et al., 2004). Entre as anormalidades retinianas, uma revisão observou 24% de hemorragias retinianas, 11% de manchas de Roth e

16% de exsudatos (TALCOTT; GARG; GARG, 2016). Mais frequente parece ser a infiltração da coróide, estimada em 50 a 82% dos casos (GORDON et al., 2001).

As manifestações oculares nas leucemias variam em incidência de 43 a 90% a depender do estudo e preocupam pelo seu caráter silencioso (TALCOTT; GARG; GARG, 2016; SHARMA et al., 2004). Foi observado que mesmo os pacientes assintomáticos apresentam alterações laboratoriais compatíveis com inflamação crônica, o que levaria a envelhecimento celular precoce (ARIFFIN et al., 2017). Um estudo prospectivo com 82 pacientes, observou cinco vezes mais achados clínicos ao exame oftalmológico que sintomas visuais, enfatizando a necessidade de exame ocular periódico para identificar tais alterações, em sua maioria, assintomáticas (REDDY; MENON, 1998). Por ocasião do diagnóstico ou nas recidivas o aumento da contagem total de leucócitos associou-se à maior frequência de manifestações oculares associadas à LLA (PRAKASH et al., 2016).

Os pacientes LLA possuem risco aumentado de alterações oftalmológicas, não só relacionadas às manifestações oculares da doença, mas também como efeito colateral do próprio tratamento. Complicações leves a moderadas são muito comuns e em sua maioria reversíveis com a cessação da quimioterapia (SCHMID et al., 2006); outras mais graves, podem envolver inclusive perda da visão. As drogas mais usadas atualmente na quimioterapia da LLA, dentre os diversos protocolos, são: glicocorticoides, vincristina, L-asparaginase, antraciclina (doxorubicina), metotrexato, mercaptopurina e citarabina. Elas podem causar efeitos colaterais oftalmológicos de gravidade variável e etiologia não bem esclarecida.

O metotrexato, usado em todas as fases do tratamento, pode, quando administrado em altas doses de forma intravenosa, causar toxicidade ocular em até 25% dos pacientes, com sintomas como edema periorbital, dor ocular, visão turva, fotofobia, conjuntivite e blefarite (FRAUNFELDER; MEYER, 1983). Na administração intratecal, pode induzir alterações da motricidade, como a oftalmoplegia internuclear ou neuropatia óptica, com repercussão importante na acuidade visual (FRAUNFELDER; MEYER, 1983). Possui ainda efeitos vasculopáticos, como degeneração fibrinoide da vasculatura e formação de trombos hialinos (YALCINBAYIR et al., 2017).

Já a vincristina, usada durante a indução da remissão, consolidação tardia e manutenção, é sabidamente neurotóxica e possui uma gama de efeitos oculares bem estabelecidos como paralisia de nervo craniano, neuropatia óptica e atrofia, cegueira cortical e

cegueira noturna (SCHMID et al., 2006). Um estudo com 20 pacientes em uso de vincristina, notou que 70% deles cursaram com ptose, 65% com paresia de reto e oblíquo, 30% com lagoftalmo associado a paralisia do VII par e 10% com hipoestesia corneana. Tais sintomas foram irreversíveis em 25% dos pacientes, cessado o tratamento (ALBERT; WONG; HENDERSON, 1967).

A citarabina, por sua vez, possui maior efeito sobre as células de alto *turnover*, como as células do epitélio corneano, o que pode manifestar-se clinicamente como uma ceratite, cuja incidência pode variar de 40 a 100% dos casos, a depender da dose e da duração do tratamento (SCHMID et al., 2006). Manifesta-se como dor ocular, lacrimejamento, sensação de corpo estranho, fotofobia, visão turva e hiperemia conjuntival (SCHMID et al., 2006). Tais sintomas tendem a se resolver espontaneamente em até 4 semanas, com a cessação da terapia. Perda da visão relacionada a neuropatia óptica, apesar de rara, já foi documentada como consequência da sua administração intratecal (AL-TWEIGER; NABHOLTZ; MACKEY, 1996).

Entre os outros quimioterápicos, a doxorrubicina está relacionada a lacrimejamento excessivo e conjuntivite em 25% dos pacientes (SCHMID et al., 2006). Não foram encontrados artigos que descrevessem efeitos oculares tóxicos da mercaptopurina e L-asparaginase. De modo geral, toda essa gama de efeitos colaterais oculares relacionados aos quimioterápicos usados no tratamento, embora considerados pela literatura, ainda não está, no entanto, bem estabelecida em termos de sua permanência ou complicações a longo prazo (SHARMA et al., 2004)

Os corticoides, por sua vez, usados em dose imunossupressora durante a fase de indução e manutenção, aumentam significativamente o risco de o paciente desenvolver catarata subcapsular posterior, seu principal efeito colateral. Segundo estudo, esse risco é 5 vezes maior quando comparados os pacientes curados com seus irmãos saudáveis (ESSIG et al., 2014). Outro efeito importante, é a hipertensão ocular e glaucoma iatrogênico pelo uso de GC: o glaucoma corticônico (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012; MENDONÇA et al., 2014).

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo. É prevenível se diagnosticado precocemente e conduzido com tratamento adequado. A principal causa é a elevação da PIO (POMORSKA et al., 2012) que pode causar danos ao nervo óptico e consequente perda visual periférica (inicialmente), podendo evoluir para central e cegueira

completa. PIO pode ser aferida rotineiramente através da técnica de tonometria de aplanção após instilação de anestesia local com propacaína 0,5% e corante de fluoresceína.

Hipertensão ocular (HO) induzida por GC foi primeiramente descrita em 1950 com a observação de glaucoma em associação com a administração de GC sistêmico. (GORDON et al., 1951). As rotas mais comuns de indução de HO são a administração tópica, intraocular ou periocular. Pode também ocorrer depois de uso sistêmico, aplicação na pele, intranasal direta ou por inalação (URBAN; DREYER, 1993). Estudo prévio apontou que o risco para HO é maior em crianças (BRITO et al., 2012). Geralmente ocorre com algumas semanas de uso de esteroide em paciente susceptíveis, mas é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Entretanto, se o tratamento for prolongado, pode resultar em neuropatia óptica (SPAETH; BARROS; FUDEMBERG, 2009). O manejo mais efetivo é a descontinuação da droga e administração de medicações antiglaucomatosas até a PIO ser reduzida. Se a condição médica do paciente tolerar a descontinuação de corticoides, então a cessão da medicação deve resultar na normalização da PIO (KERSEY; BROADWAY, 2005)

Alguns autores sugerem que a susceptibilidade aos GC para aumento da PIO tenha base genética por mecanismo monozigótico autossômico: os indivíduos heterozigotos teriam susceptibilidade intermediária e os homozigotos, susceptibilidade elevada (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012). Diversos mecanismos diferentes podem ser responsáveis pelos níveis diferentes de sensibilidade aos GC entre os indivíduos, incluindo polimorfismos no gene GR (NR3C1), gene regulador do GC e eventuais diferenças na sua expressão. A resposta ao GC é regulada pelos níveis relativos do receptor alfa ($GR\alpha$) e do regulador negativo ($GR\beta$). Linhagens de células da malha trabecular de pacientes glaucomatosos têm menor relação $GR\beta$ - $GR\alpha$ em comparação com as células normais, tornando-as mais sensíveis aos GCs (STAMER et al., 2013). Em situações de homeostasia há produção normal de miocilina, fibronectina, glicosaminas e laminas, e degradação na malha trabecular do ativador do plasminogênio tecidual e da matriz de metaloproteinase-2, mediadas pelo $GR\beta$ - $GR\alpha$. Quando há aumento da relação $GR\alpha$ - $GR\beta$ ocorre produção aumentada de miocilina e consequentemente menor drenagem de humor aquoso, predispondo ao aumento da PIO (PFEFFER et al., 2010; STAMER et al., 2013). A diminuição de $GR\beta$ pode resultar no aumento da resposta ao GC e aumento da PIO (STAMER et al., 2013).

Estudos prévios têm mostrado que alterações morfológicas no nervo óptico e nas camadas de fibras nervosas do nervo óptico podem preceder alterações de campo de visão em

pacientes com glaucoma. (POMORSKA et al., 2012). As alterações glaucomatológicas comprometem não somente o nervo óptico como também interferem nos mecanismos que causam elevação da PIO, aumentando a resistência à drenagem do humor aquoso pela malha trabecular (CLARK; WORDINGER, 2009; DANIAS et al., 2011). Assim, o uso de GC pode acarretar hipertensão ocular e gerar uma patologia semelhante ao Glaucoma Crônico de Ângulo Aberto (POAG) (SCHWARTZ et al., 2002). Estudos em pacientes tratados com potentes GC tópicos ou sistêmicos mostraram o desenvolvimento de hipertensão ocular em 30 a 40% dos casos, pela diminuição da drenagem do humor aquoso associada a modificações morfológicas na malha trabecular. Isso ocorre devido ao maior acúmulo de proteínas como a fibronectina e miocilina, além da degradação do ativador do plasminogênio tecidual e da matriz de metaloproteinase-2, responsáveis pela homeostasia do sistema de drenagem do humor aquoso na câmara anterior e na malha trabecular, o que acarreta aumento da PIO (STAMER et al., 2013). Em adição, foi observado que pacientes mais sensíveis ao uso de GC possuem susceptibilidade maior para desenvolver POAG. Esses pacientes apresentam nível elevado de cortisol sérico e metabolismo anormal de cortisol ocular (ZHANG; CLARK; YORIO, 2005).

A possibilidade de ocorrer elevação da PIO com uso de GC é maior nos pacientes com POAG, podendo aumentar a pressão ocular em 90% dos pacientes. Além desse grupo, os pacientes com suspeita de glaucoma, parentes de primeiro grau com POAG nos extremos da vida, miopia acentuada, *diabetes mellitus* tipo 1, glaucoma de ressecção angular e homens com artrite reumatóide também tem uma chance aumentada de elevação da PIO (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012). Avaliando-se as pessoas normotensas oculares na população geral, a probabilidade de aumento da PIO com uso de GC é em média de 30-40%. PIO acima de 31 mm Hg ou 15 mm Hg acima do valor de base ocorre entre 4-6% dos casos (ZHANG; CLARK; YORIO, 2005). Até 5% dos pacientes não respondem ao tratamento medicamentoso e necessitam cirurgia (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012).

Embora o glaucoma seja também observado em síndrome de Cushing desencadeada pela produção de excesso endógeno de GC, a probabilidade de elevação da PIO pela administração de GC por via sistêmica é menor do que por via tópica. Geralmente os grupos de pacientes tratados com GC sistêmicos em longo prazo apresentam maiores médias e maiores picos de valores de PIO que indivíduos saudáveis (HOVLAND; ELLIS, 1967; LEE, 1958). Um estudo encontrou incidência de 10% de glaucoma em pacientes transplantados renais que receberam GC (ADHIKARY; A SELLS; BASU, 1982). Há correlação positiva

entre a PIO e dose de GC, com aumento médio de 1,4 mmHg na PIO para cada aumento de 10 mg na dose diária média de prednisona administrada (TRIPATHI et al., 1992). Vários relatos de casos clínicos mostram aumento da PIO após o uso de GC sistêmico em crianças (MENDONCA et al., 2014; BRITO et al., 2012; NG et al., 2008; THAM et al., 2004; YAMASHITA et al., 2010). Com a suspensão do tratamento a PIO normalmente retorna a níveis normais.

Diversos autores identificaram que o envolvimento ocular está associado a pior prognóstico em portadores de neoplasias de linhagens linfoides. (KINCAID; GREEN, 1983; REDDY; MENON, 1998). A associação entre hipertensão ocular e GC em pacientes pediátricos portadores de neoplasias hematológicas está escassamente contemplada na literatura. Foram identificados quatro estudos, sendo dois relatos de casos (THAM et al., 2004) e uma série de cinco casos (YAMASHITA et al., 2010). O quarto estudo mostrou incidência de hipertensão ocular de 16,66% (dois de 12 casos estudados) durante a fase do tratamento de LLA que utiliza doses elevadas de GC. (MENDONÇA et al., 2014).

Por serem as neoplasias de linhagem linfóide doenças com potencial elevado de cura e que comprometem indivíduos jovens, com elevada expectativa de vida, este estudo objetivou a identificação de complicações oculares associadas ao tratamento, bem como suas associações com marcadores de risco, com vistas a subsidiar o delineamento de um protocolo oftalmológico para esses casos, ainda inexistente na literatura científica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHIKARY, H P; A SELLS, R; BASU, P K. Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. **British Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 66, n. 5, p.290-291, 1 maio 1982. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.66.5.290>.

ALBERT, Daniel M.; WONG, Vernon G.; HENDERSON, Edward S.. Ocular Complications of Vincristine Therapy. **Arch Ophthalmol**, [s.l.], v. 78, n. 1, p.709-713, dez. 1967.

ALLEMANI, Claudia et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **The Lancet**, [s.l.], v. 385, n. 9972, p.977-1010, mar. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)62038-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)62038-9).

AL-TWEIGERI, Taher; NABHOLTZ, Jean-marc; MACKEY, John Robert. Ocular Toxicity and Cancer Chemotherap: A Review. **Cancer**, [s.l.], v. 78, n. 7, p.1359-1373, 1 dez. 1996.

ARIFFIN, Hany et al. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging. **Cancer**, [s.l.], v. 123, n. 21, p.4207-4214, 27 jun. 2017. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30857>.

BERBIS, J. et al. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort). **International Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 44, n. 1, p.49-57, 17 mar. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyu031>.

BRITO, Pedro et al. Severe ocular hypertension secondary to systemic corticosteroid treatment in a child with nephrotic syndrome. **Clinical Ophthalmology**, [s.l.], p.1675-1679, out. 2012. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/opth.s36261>.

ÇAÇA, Ihsan et al. Unilateral Optic Disc Edema in a Patient With Acute Lymphocytic Leukemia: A Case and Review of the Literature. **Annals Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 37, n. 4, p.303-306, 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1385/ao:37:4:303>.

CHAUDHURI, Tamojit; ROY, Somnath; ROY, Parag. Ischaemic optic neuropathy induced sudden blindness as an initial presentation of acute lymphoblastic leukemia. **Indian Journal Of Medical And Paediatric Oncology**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.335-335, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5851.125266>.

CLARK, Abbot F.; WORDINGER, Robert J.. The role of steroids in outflow resistance. **Experimental Eye Research**, [s.l.], v. 88, n. 4, p.752-759, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2008.10.004>

DANIAS, John et al. Gene Expression Changes in Steroid-Induced IOP Elevation in Bovine Trabecular Meshwork. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [s.l.], v. 52, n. 12, p.8636-8645, 7 nov. 2011. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.11-7563>.

ESSIG, Stefan et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study

cohort. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 15, n. 8, p.841-851, jul. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70265-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70265-7).

FRAUNFELDER, F. T.; MEYER, S. Martha. Ocular Toxicity of Antineoplastic Agents. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 90, n. 1, p.1-3, jan. 1983.

GORDON, Dan M. et al. The Use of Acth and Cortisone in Ophthalmology*. **American Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 34, n. 12, p.1675-1686, dez. 1951. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(51\)90032-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(51)90032-3).

GORDON, Kathleen B. et al. Ocular manifestations of leukemia: leukemic infiltration versus infectious process. **Ophthalmology**, [s.l.], p.2293-2300, dez. 2001.

HONG, Sung Sil et al. Late Effects, Social Adjustment, and Quality of Life in Adolescent Survivors of Childhood Leukemia. **Journal Of Korean Academy Of Nursing**, [s.l.], v. 44, n. 1, p.55-63, 2014. Korean Society of Nursing Science (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.4040/jkan.2014.44.1.55>

HOVLAND, Kenneth R.; ELLIS, Philip P.. Ocular Changes in Renal Transplant Patients. **American Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 63, n. 2, p.283-289, fev. 1967. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(67\)91550-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(67)91550-4).

KERSEY, J P; BROADWAY, D C. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. **Eye**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.407-416, 6 maio 2005. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6701895>.

KINCAID, Marilyn C.; GREEN, W.richard. Ocular and orbital involvement in leukemia. **Survey Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.211-232, jan. 1983. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257\(83\)90123-6](http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257(83)90123-6).

LEE, Pei-fei. The Influence of Systemic Steroid Therapy on the Intraocular Pressure*. **American Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.328-331, set. 1958. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(58\)90256-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(58)90256-3)

LINS, Mecneide Mendes et al. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 64, n. 8, p.1-6, 21 dez. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26391>.

MARCOUX, Sophie et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 64, n. 6, p.1-8, 4 dez. 2016. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26361>.

MENDONCA, Cristiano de Queiroz et al. Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 61, n. 11, p.2083-2085, 17 ago. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25070>

MERTENS, Ann C. et al. Health and well-being in adolescent survivors of early childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Psycho-oncology**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.266-275, 4 out. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.3414>

NG, Pak C. et al. Transient Increase in Intraocular Pressure during a Dose-Tapering Regime of Systemic Dexamethasone in Preterm Infants. **Ophthalmology**, [s.l.], v. 115, n. 5, p.7-14, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.01.010>

PFEFFER, Bruce A. et al. Reduced Myocilin Expression in Cultured Monkey Trabecular Meshwork Cells Induced by a Selective Glucocorticoid Receptor Agonist: Comparison with Steroids. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.437-446, 1 jan. 2010. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-4202>.

POMORSKA, Maria et al. Application of optical coherence tomography in glaucoma suspect eyes. **Clinical And Experimental Optometry**, [s.l.], v. 95, n. 1, p.78-88, 10 out. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1444-0938.2011.00654.x>.

PRAKASH, Amrita et al. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. **Annals Of African Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.97-97, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1596-3519.188887>

RAZEGHINEJAD, M. Reza; KATZ, L. Jay. Steroid-Induced Iatrogenic Glaucoma. **Ophthalmic Research**, [s.l.], v. 47, n. 2, p.66-80, 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000328630>

REDDY, S. C.; MENON, B. S.. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, [s.l.], v. 76, n. 6, p.700-703, dez. 1998. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0420.1998.760614.x>

SCHMID, Katharina E. et al. Update on Ocular Complications of Systemic Cancer Chemotherapy. **Survey Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 51, n. 1, p.19-40, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.11.001>.

SCHWARTZ, Bernard et al. Dose Response of Dexamethasone for the Enhanced Ocular Hypotensive Response to Epinephrine in Rabbits With Prior Dexamethasone Treatment. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.133-139, abr. 2002. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/108076802317373897>

SETH, Rachna; SINGH, Amitabh. Leukemias in Children. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 82, n. 9, p.817-824, 15 fev. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1695-5>.

SHARMA, T et al. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. **Eye**, [s.l.], v. 18, n. 7, p.663-672, 27 fev. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6701308>.

SPAETH, George L.; BARROS, Daniela S. Monteiro de; FUDEMBERG, Scott J.. Visual Loss Caused by Corticosteroid-Induced Glaucoma: How to Avoid It. **Retina**, [s.l.], v. 29, n. 8, p.1057-1061, set. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/iae.0b013e3181b32cfd>.

STAMER, W. Daniel et al. Unique Response Profile of Trabecular Meshwork Cells to the Novel Selective Glucocorticoid Receptor Agonist, GW870086X. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [s.l.], v. 54, n. 3, p.2100-2107, 27 mar. 2013. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-11298>

TALCOTT, Katherine E.; GARG, Ravin J.; GARG, Sunir J.. Ophthalmic manifestations of leukemia. **Current Opinion In Ophthalmology**, [s.l.], v. 27, n. 6, p.545-551, nov. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icu.0000000000000309>

TERWILLIGER, T; ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. **Blood Cancer Journal**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.577-577, 30 jun. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/bcj.2017.53>.

THAM, Clement C.y. et al. Intraocular pressure profile of a child on a systemic corticosteroid. **American Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 137, n. 1, p.198-201, jan. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394\(03\)00838-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9394(03)00838-9).

TRAMA, Annalisa et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EUROCARE-5. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 17, n. 7, p.896-906, jul. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)00162-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)00162-5).

TRIPATHI, R. C. et al. Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. **Gastroenterology**, v. 102, n. 6, p. 1957–1961, 1992.

URBAN, R. C.; DREYER, E. B. Corticosteroid-induced glaucoma. **International Ophthalmology Clinics**, v. 33, n. 2, p. 135–139, 1993.

WARD, Elizabeth et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.83-103, 31 jan. 2014. American Cancer Society. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21219>.

WHELAN, Kimberly F. et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.103-109, jan. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22277>.

YALCINBAYIR, Ozgur et al. Spectral domain optical coherence tomography findings of patients under treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Journal Of American Association For Pediatric Ophthalmology And Strabismus**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.131-135, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.12.002>.

YAMASHITA, Takehiro et al. Steroid-induced Glaucoma in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. **Journal Of Glaucoma**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.188-190, mar. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181af321d>

YASMEEN, N.; ASHRAF, S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. **JPMA:The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 59, n. 3, p. 150–153, 2009.

YEOH, Allen e J et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 14, n. 12, p.508-523, nov. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70452-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70452-2).

YOUNG, J. L. et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. **Cancer**, v. 58, n. 2, p. 598-602, 1986

ZHANG, Xinyu; CLARK, Abbot F.; YORIO, Thomas. Regulation of Glucocorticoid Responsiveness in Glaucomatous Trabecular Meshwork Cells by Glucocorticoid Receptor- β . **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, [s.l.], v. 46, n. 12, p.62-66, 1 dez. 2005. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.05-0571>.

REGRAS PARA PUBLICAÇÃO



Aims and Scope:

Eye has a global distribution and supports medical professionals in the delivery of excellent ophthalmic services and healthcare. Its core aim is to advance the science and practice of ophthalmology, with the latest clinical and scientific based research and studies. *Eye* welcomes manuscripts from the international ophthalmic community; it is produced by the Royal College of Ophthalmologists, the professional body for ophthalmologists, and promoted on its website: www.rcophth.ac.uk.

Please note that original articles must contain the following components. Please see below for further details.

- Cover letter
- Title page (excluding acknowledgements)
- Abstract
- Introduction
- Materials (or Subjects) and Methods
- Results
- Discussion
- Acknowledgements
- Conflict of Interest
- References
- Figure legends
- Tables
- Figures
- Completed CONSORT checklist and flow diagram (randomised controlled trials only)

Reports of clinical trials must adhere to the registration and reporting requirements listed in the Editorial Policies.

Cover Letter: The uploaded covering letter must state the material is original research, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere while

under consideration. If the manuscript has been previously considered for publication in another journal, please include the previous reviewer comments, to help expedite the decision by the Editorial team. Please also include a Conflict of Interest statement, see Editorial Policies for more details.

Title Page: The title page should bear the title of the paper, the full names of all the authors and their affiliations, together with the name, full postal address, telephone and fax numbers and e-mail address of the author to whom correspondence and offprint requests are to be sent (this information is also asked for on the electronic submission form). The title page must also contain a Conflict of Interest statement (see Editorial Policy section).

- The title should be brief, informative, of 150 characters or less and should not make a statement or conclusion.
- The running title should consist of no more than 50 letters and spaces. It should be as brief as possible, convey the essential message of the paper and contain no abbreviations.
- Authors should disclose the sources of any support for the work, received in the form of grants and/or equipment and drugs.
- If authors regard it as essential to indicate that two or more co-authors are equal in status, they may be identified by an asterisk symbol with the caption ‘These authors contributed equally to this work’ immediately under the address list.

Abstract: Articles must be prepared with a structured abstract designed to summarize the essential features of the paper in a logical and concise sequence under the following headings: Aims or Purpose, Methods, Results and Conclusions. Brief details of any statistical methods used should be included in the Methods paragraph. Abbreviations should be used sparingly and must be given in full at first mention (e.g. Intraocular lens (IOL)). References must not be included.

Materials/Subjects and Methods: This section should contain sufficient detail, so that all experimental procedures can be reproduced, and include references. Methods, however, that have been published in detail elsewhere should not be described in detail. Authors should provide the name of the manufacturer and their location for any specifically named medical equipment and instruments, and all drugs should be identified by their pharmaceutical names, and by their trade name if relevant.

Reproducibility Checklist: As of March 2016, EYE requires authors of original research papers that are sent for external review to include in their manuscripts relevant details about several elements of experimental and analytical design. This initiative aims to improve the

transparency of reporting and the reproducibility of published results, focusing on elements of methodological information that are frequently poorly reported. Authors being asked to resubmit a manuscript will be asked to confirm that these elements are included by filling out a checklist that will be made available to the editor and reviewers.

Results and Discussion: The Results section should briefly present the experimental data in text, tables or figures. Tables and figures should not be described extensively in the text, either. The discussion should focus on the interpretation and the significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in the area. It should not repeat information in the results. The final paragraph should highlight the main conclusion(s), and provide some indication of the direction future research should take.

Acknowledgements: These should be brief, and should include sources of support including sponsorship (e.g. university, charity, commercial organisation) and sources of material (e.g. novel drugs) not available commercially.

Conflict of Interest: Authors must declare whether or not there are any competing financial interests in relation to the work described. This information must be included at this stage and will be published as part of the paper. Conflict of interest should be noted in the cover letter and also on the title page. Please see the Conflict of Interest documentation in the Editorial Policy section for detailed information.

References: Only papers directly related to the article should be cited. Exhaustive lists should be avoided. References should follow the Vancouver format. In the text they should appear as numbers starting at one and at the end of the paper they should be listed (double-spaced) in numerical order corresponding to the order of citation in the text. Where a reference is to appear next to a number in the text, for example following an equation, chemical formula or biological acronym, citations should be written as (ref. X) and not as superscript.

Example “detectable levels of endogenous Bcl-2 (ref. 3), as confirmed by western blot”

All authors should be listed for papers with up to six authors; for papers with more than six authors, the first six only should be listed, followed by et al. Abbreviations for titles of medical periodicals should conform to those used in the latest edition of Index Medicus. The first and last page numbers for each reference should be provided. Abstracts and letters must be identified as such. Papers in press may be included in the list of references.

Personal communications must be allocated a number and included in the list of references in the usual way or simply referred to in the text; the authors may choose which method to use. In either case authors must obtain permission from the individual concerned to quote his/her unpublished work.

Examples:

Journal article, up to six authors:

Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6: 353–360.

Journal article, e-pub ahead of print:

Bonin M, Pursche S, Bergeman T, Leopold T, Illmer T, Ehninger G et al. F-ara-A pharmacokinetics during reduced-intensity conditioning therapy with fludarabine and busulfan. *Bone Marrow Transplant* 2007; e-pub ahead of print 8 January 2007; doi:10.1038/sj.bmt.1705565

Journal article, in press:

Gallardo RL, Juneja HS, Gardner FH. Normal human marrow stromal cells induce clonal growth of human malignant Tlymphoblasts. *Int J Cell Cloning* (in press).

Complete book:

Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe W, Ljungman P, Brenner MK (eds). *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*, 3rd edn. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2004.

Chapter in book:

Coccia PF. Hematopoietic cell transplantation for osteopetrosis. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd edn. Blackwell Publishing Ltd: Malden, MA, USA, 2004, pp 1443–1454.

Abstract:

Syrjala KL, Abrams JR, Storer B, Heiman JR. Prospective risk factors for five-year sexuality late effects in men and women after haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(Suppl 1): S4 (abstract 107). Correspondence: Caocci G, Pisu S. Overcoming scientific barriers and human prudence [letter]. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 829–830.

Figure Legends:

These should be brief, specific and appear on a separate manuscript page after the References section titled 'Titles and legends to figures'.

Tables:

Tables should only be used to present essential data; they should not duplicate what is written in the text. It is imperative that any tables used are editable, ideally presented in Excel. Each must be uploaded as a separate workbook with a title or caption and be clearly labelled, sequentially. Reference to table footnotes should be made by means of Latin Characters. Tables

should not duplicate the content of the text. They should consist of at least two columns; columns should always have headings. Please make sure each table is cited within the text and in the correct order, e.g. (Table 3). Please save the files with extensions .xls / .xlsx / .ods / or .doc or .docx. Please ensure that you provide a 'flat' file, with single values in each cell with no macros or links to other workbooks or worksheets and no calculations or functions.

Figures:

Figures and images should be labelled sequentially and cited in the text. Figures should not be embedded within the text but rather uploaded as separate files. Detailed guidelines for submitting artwork can be found by downloading our Artwork Guidelines. The use of three-dimensional histograms is strongly discouraged when the addition of the third dimension gives no extra information.

Artwork Guidelines:

Detailed guidelines for submitting artwork can be found by downloading the guidelines PDF. Using the guidelines, please submit production quality artwork with your initial online submission. If you have followed the guidelines, we will not require the artwork to be resubmitted following the peerreview process, if your paper is accepted for publication.

Colour on the web: Authors who wish their articles to have FREE colour figures on the web (only available in the HTML (full text) version of manuscripts) must supply separate files in the format detailed in our Artwork Guidelines.. These files should be submitted as supplementary information and authors are asked to mention they would like colour figures on the web in their submission letter.

Summary Box: Authors of Clinical Studies, Case Series and Laboratory Studies will be asked to include additional summary information on the submission form*. This is divided into two parts; firstly, 'What was known before'; and secondly, 'What this study adds'. There should be two or three bullet points for each heading, with one or two short sentences for each bullet point. The objective of this is to provide the reader with a brief, quick and focused summary of your work in the perspective of other data. *Please note this summary information will not be requested for Reviews or Correspondence.

Reuse of Display Items: See the Editorial Policy section for information on using previously published tables or figures.

Standard abbreviations: Because the majority of readers will have experience ophthalmology, the journal will accept papers which use certain standard abbreviations without definition in the summary or in the text. Non-standard abbreviations should be defined in full at their first usage in the Summary and again at the first usage in the text, in the conventional

manner. If a term is used 1-4 times in the text, it should be defined in full throughout the text and not abbreviated.

Supplementary Information: Supplementary information (SI) is peer-reviewed material directly relevant to the conclusion of an article that cannot be included in the printed version owing to space or format constraints. The article must be complete and self-explanatory without the SI, which is posted on the journal's website and linked to the article. SI may consist of data files, graphics, movies or extensive tables. Please see our Artwork Guidelines for information on accepted file types. Authors should submit supplementary information files in the FINAL format as they are not edited, typeset or changed, and will appear online exactly as submitted. When submitting SI, authors are required to:

- Include a text summary (no more than 50 words) to describe the contents of each file.
- Identify the types of files (file formats) submitted.
- Include the text “Supplementary information is available at (journal name)’s website”

at the end of the article and before the references.

Availability of Data and Materials: Please see our Editorial Policies for information regarding data, protocols, sequences, or structures.

Subject Ontology: Choosing the most relevant and specific subject terms from our subject ontology will ensure that your article will be more discoverable and will appear on appropriate subject specific pages on nature.com, in addition to the journal’s own pages. Your article should be indexed with at least two, and up to five unique subject terms that describe the key subjects and concepts in your manuscript. Click here for help with this.

House Style

- Text should be double spaced with a wide margin.
- All pages and lines are to be numbered. To add page numbers in MS Word, go to Insert then Page Numbers. To add line numbers go to File, Page Setup, then click the Layout tab. In the Apply to box, select Whole document, click Line Numbers then select the Add line numbering check box, followed by Continuous.
- Do not make rules thinner than 1pt (0.36mm).
- Use a coarse hatching pattern rather than shading for tints in graphs.
- Colour should be distinct when being used as an identifying tool.
- Spaces, not commas should be used to separate thousands.
- At first mention of a manufacturer, the town (and state if USA) and country should be provided.

- **Statistical methods:** For normally distributed data, mean (SD) is the preferred summary statistic. Relative risks should be expressed as odds ratios with 95% confidence interval. To compare two methods for measuring a variable the method of Bland & Altman (1986, *Lancet* 1, 307–310) should be used; for this, calculation of P only is not appropriate.

- **Units:** Use metric units (SI units) as fully as possible. Preferably give measurements of energy in kiloJoules or MegaJoules with kilocalories in parentheses (1 kcal = 4.186kJ). Use % throughout.

- **Abbreviations:** On first using an abbreviation place it in parentheses after the full item. Very common abbreviations such as FFA, RNA, need not be defined. Note these abbreviations: gram g; litre l; milligram mg; kilogram kg; kilojoule kJ; megajoule MJ; weight wt; seconds s; minutes min; hours h. Do not add s for plural units.

Language Editing

EYE is read by scientists from diverse backgrounds and many are not native English speakers. Authors should therefore give careful thought to how their findings may be communicated clearly. Although a shared basic knowledge of the field may be assumed, please bear in mind that the language and concepts that are standard in one subfield may be unfamiliar to non-specialists. Thus, technical jargon should be avoided as far as possible and clearly explained where its use is unavoidable. Abbreviations, particularly those that are not standard, should also be kept to a minimum. The background, rationale and main conclusions of the study should be clearly explained. Titles and abstracts in particular should be written in language that will be readily intelligible to any scientist.

Authors who are not native speakers of English sometimes receive negative comments from referees or editors about the language and grammar usage in their manuscripts, which can contribute to a paper being rejected. To reduce the possibility of such problems, we strongly encourage such authors to take at least one of the following steps.

- Have your manuscript reviewed for clarity by a colleague whose native language is English.

- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.

- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.

Please note that the use of a language editing service is at the author's own expense and does not guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

ARTIGO CIENTÍFICO

GLAUCOMA CORTISÔNICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: PROPOSTA DE UM PROTOCOLO PARA IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE

Marcelle V Freire, Mayo K G S Tavares, Cristiano de Q Mendonça, Rosana Cipolotti

Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil

Endereço para correspondência:

Marcelle Vieira Freire

Rua Lagarto, n 1018, Aracaju/SE, Brasil

CEP: 49010-390

(5579) 99878-4439

marcelle.freire@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Identificar alterações nos níveis de pressão intraocular (PIO) e outros danos oftalmológicos em pacientes pediátricos em tratamento para Leucemia Linfóide Aguda (LLA). **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo descritivo em crianças e adolescentes com LLA, matriculados para início de tratamento quimioterápico em um serviço público especializado em oncologia pediátrica localizado na região nordeste do Brasil entre 1º de julho de 2013 e 30 de dezembro de 2017. Aferiu-se a pressão intraocular (PIO) antes do tratamento (D0), no 8º (D8), 28º (D28) dias e aos 6 meses (6M) de tratamento. Os resultados da PIO acima de 21 mmHg foram considerados como hipertensão ocular. Durante os seis meses de seguimento os pacientes foram avaliados para identificação de outras alterações oftalmológicas além da hipertensão intraocular. **Resultados:** Foram avaliados 58 pacientes e 23 (39,6%) evoluíram para o óbito durante o tratamento. Dois protocolos foram utilizados, o LLA-99, proposto em 1999 (29 pacientes) e a atualização deste em 2009, o LLA-09 (29 pacientes). Destes 58 pacientes, 11 (19,0%) apresentaram valores de PIO maiores que 21 mmHg. O total de pacientes com algum envolvimento ocular direto ou indireto foi de 17 (29,3%). **Conclusões:** A avaliação oftalmológica com aferição da PIO antes do início do tratamento e repetida com 8 e 28 dias e

com seis meses de tratamento pode permitir o diagnóstico precoce do aumento da PIO e de outros danos oftalmológicos nesses pacientes.

Descritores: Leucemia Linfoide, Pressão Intraocular, Glicocorticoides.

Abstract

Objective: To identify changes in intraocular pressure (IOP) and other ophthalmic damage in pediatric patients undergoing treatment for acute lymphoid leukemia (ALL). **Methods:** A prospective, descriptive study were conducted with children and adolescents with ALL registered for starting chemotherapy in a public service specialized in pediatric oncology localized in the northeastern region of Brazil between July 1, 2013 and December 30, 2017. Intraocular pressure (IOP) was measured before treatment (D0), eighth (D8), twenty-eighth (D28) days and six months (6M) treatment. IOP results above 21 mmHg were considered ocular hypertension. During the six months follow-up the patients were evaluated for identification of other ophthalmological changes besides intraocular hypertension. **Results and conclusions:** Fifty-eight patients were evaluated and 23 (39,6%) died during treatment. Two protocols were used, the LLA-99, proposed in 1999 (29 patients) and the update of this in 2009, the LLA-09 (29 patients). From those 58 patients, 11 (19,0%) had IOP values higher than 21 mmHg. The total amount of patients with a direct or indirect ocular involvement was 17 (29,3%). Ophthalmologic evaluation with IOP measurement prior to initiation of treatment and repeated at eight and 28 days and six months of treatment may allow early diagnosis of IOP increasing and other ophthalmologic damage at those patients.

Keywords: Lymphoid Leukemia, Intraocular Pressure, Glucocorticoids.

Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é o câncer mais comumente diagnosticado em crianças entre 0 e 14 anos e corresponde a 78% das leucemias nessa faixa etária (ref.1, ref. 2, ref.3). Seu pico de incidência ocorre entre o 3º mês e o 15º ano de vida nos países industrializados, com idade média de 6,5 anos (ref. 1, ref.3). Nos Estados Unidos, a incidência estimada é de 3-4 por 100.000 crianças abaixo de 15 anos (ref.4). A Sociedade Americana de Câncer mostra que, em 2016, 6590 novos casos foram diagnosticados com 1400 mortes secundárias a LLA (ref. 5). No Brasil, a incidência, em Recife, é estimada em cerca de 4,85 casos por 100.000 crianças e adolescentes (ref. 6).

Em virtude dos avanços no tratamento, a taxa de mortalidade da LLA declinou mais de 30% nos últimos 30 anos (ref. 7). Hoje, uma criança com diagnóstico de LLA tem uma expectativa de sobrevida média em cinco anos de até 90% com 95% de probabilidade de viver mais 10 anos passados os cinco iniciais (ref. 7, ref. 8).

Sistemicamente, o acúmulo de blastos extramedulares pode causar desde sintomas constitucionais como febre e astenia, até manifestações neurológicas, decorrentes de infiltração dos blastos no SNC. Depois das meninges e testículos, o olho e a órbita são o terceiro local mais acometido na leucemia aguda (ref. 9). As manifestações oculares nas leucemias variam em incidência de 43 a 90% a depender do estudo e preocupam pelo seu caráter silencioso (ref. 10).

Tal acometimento, de maneira geral, deve-se a três mecanismos principais: I) infiltração direta do olho e órbita pelas células neoplásicas; II) anormalidades vasculares afetando a retina ou III) acometimento neuro-oftalmológico (ref. 12). Existem relatos envolvendo quase todas as partes do olho, podendo até mesmo ser o primeiro sinal de recaída (ref. 14).

Podemos incluir ainda a esses três mecanismos, a lesão ocular como efeito adverso relacionado ao próprio tratamento quimioterápico. Um exemplo importante é a indução de hipertensão ocular e glaucoma iatrogênico pelo uso de glucocorticoides (GC), o glaucoma cortisonico.

O conhecimento das manifestações oftalmológicas nas neoplasias de linhagem linfóide é importante para seu pronto diagnóstico e tratamento. Além disso, existem evidências de que o envolvimento ocular se associa a pior prognóstico (ref. 11, ref. 12, ref. 16, ref. 13). Assim, por se tratar de doença oncológica cuja taxa de cura é expressiva e acomete indivíduos com expectativa de vida elevada, o presente estudo teve por objetivo identificar a frequência de aumento de PIO e de danos oftalmológicos associados à LLA em pacientes pediátricos recém

diagnosticados, e, a partir desses resultados, propor um protocolo de avaliação oftalmológica que contemple as etapas do tratamento mais sujeitas a essas complicações.

Método

Foi desenvolvido um estudo prospectivo e descritivo, realizado com crianças e adolescentes, incluídas ao receberem diagnóstico de LLA, e que foram tratados no período de 1 de julho de 2013 a 30 de dezembro de 2017 no Centro de Oncologia Dr. Oswaldo Leite (único serviço público especializado em oncologia pediátrica do estado de Sergipe, região nordeste do Brasil). O projeto possui aprovação do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS) com o número: 13317113.0.000.5546. Foi também concedida permissão dos pais e/ou responsáveis para participação dos pacientes.

Os protocolos de tratamento de LLA utilizados foram os propostos pelo **Grupo Brasileiro para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância** proposto em 1999 e atualizado em 2009 (LLA-99 e LLA-09), e que incluem altas doses de GC (Prednisona 40-60 mg/m²/dia) por 28 dias, com mais 5 dias de doses decrescentes até a retirada completa. Depois, na fase de consolidação, Dexametasona 6 mg/m²/dia em 3 cursos de 7 dias, resultando em pelo menos 52 dias de uso GC durante todo o tratamento, totalizando aproximadamente: prednisona 1,5 g/m² e dexametasona 120 mg/m².

Foram incluídos pacientes cujo diagnóstico de LLA foi feito por imunofenotipagem de amostra de medula óssea ou sangue periférico, e que preencheram todos os seguintes critérios: idade inferior a 19 anos, ausência de tratamento quimioterápico anterior, ausência de diagnóstico prévio compatível com glaucoma ou doença relacionada a aumento da PIO e não utilização de GC sistêmico nos seis meses que antecederam o diagnóstico. Não foram incluídos na amostra os pacientes que não permitiram a aferição da PIO.

Pacientes foram classificados, ao diagnóstico, em dois grupos conforme o risco de recaída: pacientes com alto risco de recaída (AR) foram os que preenchiam um dos seguintes critérios: idade igual ou maior que nove anos, contagem de leucócitos maior ou igual a 50.000 células/mm³ no momento do diagnóstico e imunofenotipagem compatível com LLA de células T. O grupo de baixo risco de recaída (BR) compreendeu aqueles não inseridos em nenhum desses critérios (ref. 17).

O exame oftalmológico incluiu aferição da PIO e identificação das manifestações

oftalmológicas, e foram realizadas por um único médico oftalmologista (C.Q.M.) semanalmente durante os primeiros 28 dias e ao final dos seis primeiros meses de tratamento. A PIO foi aferida por tonometria de aplanção com aparelho tipo Perkins, após anestesia local com colírio de proparacaína a 0,5% e corante de fluoresceína (ref. 18). Foi considerada compatível com hipertensão ocular as medidas de PIO acima de 21 mmHg (ref. 19). Dentre aqueles diagnosticados com Hipertensão ocular foi usado colírio tópico de Maleato de Timolol 5% e Brizolamida (Azorga®). Os pacientes também foram estratificados considerando aqueles que apresentaram incremento maior que 4 mmHg na PIO, que corresponde a 20% do valor limite de 21 mmHg.

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 22.0. Variáveis categóricas foram descritas como frequência absolutas e relativas e variáveis contínuas como média e desvio padrão. O teste exato de Fisher avaliou as associações entre as variáveis categóricas. Foi utilizado o teste de Wilcoxon para avaliar diferenças entre os grupos D0, D8, D28 e PIO aos 6 meses. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos um total de 58 pacientes. Destes, 23 (39,7%) evoluíram para o óbito durante o período do estudo, 12 deles (52,2%) durante a primeira semana de tratamento. A principal causa de óbito foi infecção (73,9%). A média de idade dos pacientes foi de 9,04 anos com um desvio padrão de 5,2. Trinta e dois pacientes (55,2%) tinham idade inferior a 9 anos e 31 eram do sexo masculino (53,4%).

Dentre os protocolos utilizados, 29 pacientes (50,0%) utilizaram o protocolo LLA-99 e 29 pacientes (50,0%) o LLA-09. Trinta e quatro pacientes (58,6%) foram classificados como tendo risco elevado para recaída (Alto Risco – AR).

Onze pacientes (19,0%) apresentaram, em algum momento do tratamento, hipertensão ocular. Ao estratificar-se em com ou sem aumento da PIO > 21 mmHg, não se verificou associação com nenhuma das variáveis qualitativas (Tabela 1).

Ao se considerar uma variação da PIO > 4 mmHg (N=49), 49% dos pacientes apresentaram tal variação na PIO, porém não se observou nenhuma relação com as variáveis qualitativas.

Tabela 1: Distribuição dos pacientes estudados segundo ter ou não apresentado incremento superior a 4 mmHg na PIO, de acordo com variáveis clínicas.

VARIÁVEIS	TOTAL	NORMAL	ALTERADO	VALOR P (N)*
Óbito				1,000 (N=58)
Sim	23	19	4	
Não	35	28	7	
Período do Óbito				0,590 (N=23)
Indução	12	9	3	
Pós-indução	11	10	1	
Óbito por Infecção				0,539 (N=23)
Sim	17	13	4	
Não	6	6	0	
Protocolo				0,179 (N=58)
1999	29	21	8	
2009	29	26	3	
Sexo				0,518 (N=58)
Feminino	27	23	4	
Masculino	31	24	7	
Faixa etária				0,517 (N=58)
≥ 9 anos	32	27	5	
< 9 anos	26	20	6	
Risco				0,102 (N=58)
Baixo	24	22	2	
Alto	34	25	9	
LCR infiltrado				0,227 (N=22)
Infiltrado	15	14	1	
Não-Infiltrado	7	5	2	
Imunofenotipagem				0,244 (N=57)
Cél B	52	43	9	
Cél T	5	3	2	

*Teste de Fisher

As medidas de tendência central referentes a PIO, expostas em forma de boxplot na figura 1, evidenciaram um valor máximo no D8 (PIO=27) correspondendo também a média mais alta de 17,92.

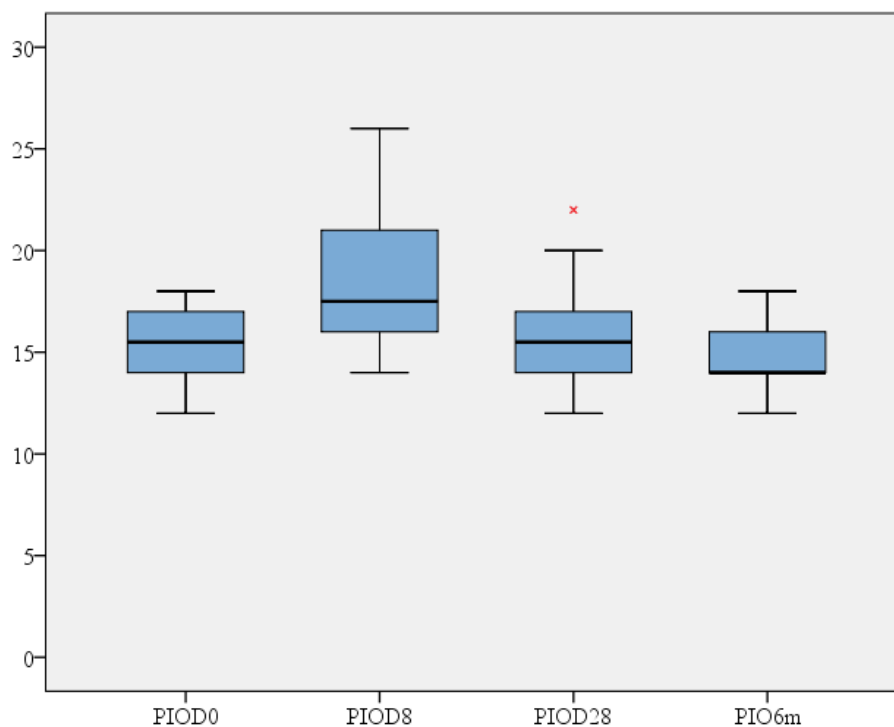


Figura 1: Boxplot relacionando as medidas de tendência central da PIO com os dias medidos

Observou-se que 17 pacientes (29,3%) apresentaram alguma alteração oftalmológica, sendo que um (1,72%) apresentou envolvimento ocular direto isolado (infiltração leucêmica ocular) e 16 (27,6%) tiveram envolvimento ocular indireto, sendo três pacientes (5,2%) com hemorragia retiniana, 1 (1,72%) com uveíte por Herpes Zoster, 1 (1,72%) com celulite orbitária e 11 (19,0%) com hipertensão ocular.

Discussão

O presente estudo avaliou 54 pacientes pediátricos recém diagnosticados com LLA imediatamente antes do início da quimioterapia. Todos os pacientes quando avaliados no D0 obtiveram valores da PIO inferiores a 21 mmHg. Ao final da primeira semana de uso de GC (D8), nove pacientes (15,5%) apresentaram hipertensão ocular ($p < 0,001$). A diferença estatisticamente significativa entre as medidas de PIO de D0 e D8 sugere que o uso de GC repercutiu no aumento da PIO até níveis compatíveis com hipertensão ocular, quadro

compatível com glaucoma cortisônico. Esse achado está de acordo com estudo anterior (ref. 15).

O presente estudo acrescenta a aferição de PIO antes do início do tratamento (D0) e aos seis meses - diferente dos estudos anteriores. Sendo esta uma maneira de verificar a regularização da PIO na retirada do corticoide com 6 meses (evidenciando nenhum paciente com $PIO > 21\text{mmHg}$) (ref. 15, ref. 20, ref. 21). Tal achado é compatível com a literatura que traz tal efeito adverso como transitório na maioria dos casos (ref. 22).

Os resultados obtidos neste estudo divergiram de outros (ref. 13, ref. 23, ref. 24) no que se refere à principal afecção oftalmológica secundária a LLA, uma vez que hipertensão ocular foi o achado mais frequente (19,0%), enquanto que em estudos anteriores, que não incluíram a aferição da PIO, identificaram que a afecção ocular mais comum foi hemorragia retiniana.

Analisando-se a frequência de aumento superior a quatro mmHg na PIO em relação aos dois protocolos utilizados, observa-se que 9 pacientes (15,5%) que apresentaram esse aumento utilizaram o protocolo LLA-99, enquanto que 13 (22,4%) utilizaram o protocolo LLA-09, sem diferença estatística entre os grupos ($p=0,237$).

Com o declínio das taxas de mortalidade por LLA desde a década de 1990, faz-se necessário voltar a atenção para os efeitos de longo prazo da doença que afetam outros órgãos e sistemas, além do hematopoiético (ref. 25). Os pacientes com LLA tanto estão sujeitos a exposição prolongada a quimioterápicos de alta toxicidade, cujos efeitos oculares a longo prazo não são totalmente conhecidos, quanto estão expostos a uma doença de caráter infiltrativo, com repercussões no olho bem estabelecidas. Além disso, as repercussões oftalmológicas, muitas vezes, cursam assintomáticas até que suas consequências clínicas sejam percebidas, podendo prejudicar sua qualidade de vida. A avaliação oftalmológica com aferição da PIO antes do início do tratamento e repetida aos oito e 28 dias e aos seis meses pode permitir o diagnóstico precoce do aumento da PIO e de outros danos oftalmológicos nesses pacientes.

Conclusão

Os dados analisados demonstraram que o paciente tratado para LLA tem um risco aumentado para afecções oculares que, se não tratadas, podem trazer repercussões oftalmológicas importantes que podem comprometer a qualidade de vida futura desse grupo de pacientes com excelente prognóstico e sobrevida. O estudo, então, propõe que o exame oftalmológico com aferição da PIO em D0, D0, D28 e aos seis meses pode permitir o diagnóstico precoce do aumento da PIO e de outros danos oftalmológicos nesses pacientes.

Referências

1. Yeoh A, Tan D, Li C, Hori H, Tse E, Pui C. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):e508-e523.
2. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(3):150-153.
3. Young J, Ries L, Silverberg E, Horm J, Miller R. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer*. 1986;58(S2):598-602.
4. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;82(9):817–24.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*. 2017;7(6).
6. Lins MM, Santos MDO, Maria De Fátima Pessoa Militão De Albuquerque, Castro CCLD, Mello MJG, Camargo BD. Incidence and survival of childhood leukemia in Recife, Brazil: A population-based analysis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;64(8).
7. Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(2):83–103.
8. Marcoux S, Drouin S, Laverdière C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016Apr;64(6).
9. Çaçı I, Ünlü K, Ari S, Dirier A. Unilateral Optic Disc Edema in a Patient With Acute Lymphocytic Leukemia: A Case and Review of the Literature. *Annals Of Ophthalmology*. 2005;37(4):303–6.
10. Talcott KE, Garg RJ, Garg SJ. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016;27(6):545–51.
11. Kincaid M, Green W. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Survey of Ophthalmology*. 1983;27(4):211-232.
12. Reddy S, Menon B. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *ActaOphthalmologicaScandinavica*. 1998;76(6):700-703.
13. Prakash A, Dhasmana R, Gupta N, Verma S. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Annals of African Medicine*. 2016;15(3):97.

14. Cerdà-Ibáñez M, Bayo-Calduch P, Manfreda-Domínguez L, Duch-Samper A. Acute vision loss as the only sign of leukemia relapse. *Retinal Cases & Brief Reports*. 2016, ahead of print.
15. de QueirozMendonca C, de Souza C, Martins-Filho P, Viana S, Leal B, Cipolotti R. Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. *PediatricBlood&Cancer*. 2014;61(11):2083-2085.
16. Lo Curto M, Zingone A, Acquaviva A, Bagnulo S, Calculli L, Cristiani L et al. Leukemic infiltration of the eye: Results of therapy in a retrospective multicentric study. *Medical and Pediatric Oncology*. 1989;17(2):134-139.
17. Brandalise S, Pinheiro V, Aguiar S, Matsuda E, Otubo R, Yunes J et al. Benefits of the Intermittent Use of 6-Mercaptopurine and Methotrexate in Maintenance Treatment for Low-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Randomized Trial From the Brazilian Childhood Cooperative Group—Protocol ALL-99. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1911-1918.
18. Danias J, Gerometta R, Ge Y, Ren L, Panagis L, Mittag T et al. Gene Expression Changes in Steroid-Induced IOP Elevation in Bovine Trabecular Meshwork. *Investigative Ophthalmology& Visual Science*. 2011;52(12):8636.
19. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1612-1621.
20. Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, Yamakiri K, Kawano Y, Sakamoto T. Steroid-induced Glaucoma in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Glaucoma*. 2010;19(3):188-190.
21. Pilbeam K, Salvi S, Havani A. Corticosteroid-induced glaucoma as a complication of induction therapy in a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *ASPHO Abstracts. Pediatric Blood and Cancer*. 2012; 58:1014-1097.
22. Orhan B, Malbora B, Akça Bayar S, Avcı Z, Alioğlu B, Özbek N. Ophthalmologic Findings in Children with Leukemia: A Single-Center Study. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2016;46(2):62-67.
23. Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray P. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye*. 2004;18(7):663-672.
24. Schmid KE, Kornek GV, Scheithauer W, Binder S. Update on Ocular Complications of Systemic Cancer Chemotherapy. *Survey of Ophthalmology*. 2006;51(1):19–40.

25. Viana S, de Lima L, do Nascimento J, Cardoso C, Rosário A, Mendonça C et al. Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leukemia Research*. 2015;39(10):1060-1065.