



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

CRISTIANO DE QUEIROZ MENDONÇA

COMPORTAMENTO DA PRESSÃO OCULAR EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA E LINFOMA NÃO HODGKIN

ARACAJU

2014

CRISTIANO DE QUEIROZ MENDONÇA

**COMPORTAMENTO DA PRESSÃO OCULAR EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA E LINFOMA NÃO HODGKIN**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a.Dr^a.Rosana Cipolotti

ARACAJU

2014

RESUMO

MENDONCA, C. Q. Comportamento da pressão ocular em pacientes pediátricos tratados para Leucemia Linfoblástica Aguda e Linfoma não Hodgkin.

Introdução: Leucemia Linfóide Aguda (ALL) é o câncer mais comumente encontrado entre os jovens e, se analisada em conjunto com o Linfoma não-Hodgkin (NHL), são responsáveis por pelo menos um terço dos casos de câncer infantil. Protocolos terapêuticos atuais incluem altas doses de glicocorticóides (GC), droga associada com alto potencial para elevar a pressão intraocular (IOP) e, conseqüentemente, provocar danos às fibras do nervo óptico, patologia classificada como glaucoma cortisonico. A hipertensão ocular geralmente ocorre com algumas semanas de uso de GC em pacientes geneticamente susceptíveis, mas é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Entretanto, dependendo dos níveis pressóricos oculares e do tempo de elevação, pode resultar em neuropatia óptica e, em situações extremas, em cegueira. Por serem a ALL e o NHL doenças oncológicas com potencial elevado de cura, em indivíduos jovens com elevada expectativa de vida, a identificação de eventuais complicações de longo prazo decorrentes do tratamento poderá subsidiar o delineamento de um protocolo oftalmológico para esses casos, ainda inexistente na literatura científica. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento da pressão intraocular em pacientes pediátricos portadores das mais frequentes neoplasias linfoproliferativas agudas da infância e adolescência, e que são tratados com GC. **Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática sobre o tema estudado, seguida por um estudo descritivo, prospectivo, em crianças e adolescentes de ambos os sexos, com diagnóstico de ALL e NHL, matriculados para início de tratamento quimioterápico no Centro de Oncologia de Sergipe Dr. Oswaldo Leite. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de ALL ou NHL-T, confirmada por imunofenotipagem de amostra de medula óssea ou sangue periférico (ALL) ou imuno-histoquímica de material obtido por biópsia aberta (NHL); idade menor de 19 anos; sem quimioterapia anterior; ausência de diagnóstico prévio compatível com glaucoma ou doença anterior relacionada a qualquer mudança na pressão intra-ocular; não uso sistêmico de GC nos seis meses anteriores ao diagnóstico da ALL ou NHL. Pacientes cuja avaliação da pressão intraocular (PIO) pode não ter sido tecnicamente adequada e os que faleceram durante o período de seguimento foram excluídos. Realizaram-se medidas de pressão intraocular antes do tratamento (D0), no oitavo (D8), décimo quarto (D14) e vigésimo (D28) dias de tratamento. Os resultados da PIO acima de 21 mm de Hg foram considerados como hipertensão ocular. **Resultados:** Os resultados da revisão sistemática apontaram para necessidade de novos estudos, limitando-se a um total de três publicações de relatos de casos envolvendo sete pacientes, com resultados variando de total controle da pressão ocular e conservação da função visual, até cegueira irreversível. Os resultados da pesquisa de campo envolveram 15 pacientes, com dois casos de hipertensão ocular e com diferença estatisticamente significativa entre as médias de PIO entre D0 vs D8 e D0 vs D14 ($p = 0,013$). **Conclusão:** A possibilidade de hipertensão ocular silenciosa, com o conseqüente risco de cegueira irreversível, indica a necessidade de se avaliar a introdução de um protocolo para verificação da IOP em pacientes jovens recentemente diagnosticados com ALL e NHL, incluindo exames semanais, pelo menos até a retirada completa do GC.

Descritores: Leucemia linfoblástica aguda, Linfoma não Hodgkin, Glaucoma, esteroides, quimioterapia.

ABSTRACT

Mendonca,C.Q. Steroid-Induced Ocular Hypertensive Response in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma

Introduction: Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is the most frequent cancer in young people and, if analyzed together with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), we find that they are responsible for at least one third of all cases of childhood cancer. Present-day therapeutic protocols include high doses of glucocorticoids (GC), drugs associate with high potential for elevating intraocular pressure (IOP) and, consequently provoking damage to the fibers of the optic nerve fibers, a pathology classified as cortisone glaucoma. In genetically susceptible patients, ocular hypertension normally occurs some weeks into the use of a steroid but is generally reversible with the suspension of its use. However, depending on the levels of ocular pressure and the duration of ocular hypertension, it can result in optic neuropathology and, in extreme cases, blindness. Since ALL and NHL are oncological disorders with elevated potential for cure of young people with have high life expectancy, the identification of eventual long-term treatment complications could give support to a delineation still lacking in scientific literature, that is, an ophthalmological protocol for these cases. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the behavior of intraocular pressure in pediatric patients treated with GC for the acute lymphoproliferative neoplasias that are most common during childhood and adolescence. **Methods:** A systematic review of the theme was carried out, followed by a descriptive, prospective study of children and adolescents of both sexes who were diagnosed with ALL and NHL, and who were registered for beginning chemotherapeutic treatment at the Dr. Oswaldo Leite Oncology Center of Sergipe. The inclusion criteria were: diagnosis of ALL or NHL-T confirmed by immunophenotyping of bone marrow or peripheral blood samples (ALL), or immunohistochemistry of material obtained by open biopsy (NHL); age less than 19; no previous chemotherapy; absence of previous diagnosis compatible with glaucoma or any other disorder involving change in intraocular pressure; no systemic use of GC in the six months preceding diagnosis of ALL or NHL. Patients whose evaluation of IOP might not have been technically adequate, as well as those who expired during the follow-up period, were excluded. Intraocular pressure was measured before treatment (D0), on the eighth (D8), the fourteenth (D14) and twentieth (D28) treatment day. The IOP results above 21 mm Hg were considered to be ocular hypertension. **Results:** Results of the systematic review indicate the need for new studies, for the review found a total of only three published articles whose results varied between total control of ocular pressure and visual function, to irreversible blindness. The results of our field research involved 15 patients, two of them with ocular hypertension, and with a statistically significant difference of measurements of IOP between D0 vs D8 and D0 vs D14 ($p=0.013$). **Conclusion:** The possibility of silent ocular hypertension, with the consequent risk of irreversible blindness, indicates the need to assess the introduction of a protocol for verification of IOP in patients recently diagnosed with ALL and NHL, including weekly exams, at least until the complete cessation of GC use.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, glaucoma, steroids, chemotherapy

CRISTIANO DE QUEIROZ MENDONÇA

**COMPORTAMENTO DA PRESSÃO OCULAR EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS PARA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA E LINFOMA NÃO HODGKIN**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação
em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em
Ciências da Saúde.

Aprovado em ____/____/____

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Cipolotti

1º Examinador: Prof. Dr. Ivan Maynart Tavares

2º Examinador: Prof. Dr. Kleyton de Andrade Bastos

1º Suplente: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

PARECER

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia
D0	Dia anterior ao início do tratamento
D14	Décimo quarto dia de tratamento
D28	Vigésimo oitavo dia de tratamento
D8	Oitavo dia de tratamento
GC	Glicocorticóides
GR	Gen receptor de glicocorticoide (GR-NR3C1)
HO	Hiperetensão Ocular
IOP	Intraocular pressure
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LnH	Linfoma não-Hodgkin
LnH-T	Linfoma não-Hodgkin de células T
MMP ₂	Matriz de metaloproteinase-2
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
OCT	Tomógrafo de Coerência Óptica
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PIO	Pressão intraocular
POAG	Glaucoma primário de ângulo aberto
TM	Malha trabecular do ângulo da câmara anterior ocular
TPA	Activador do plasminogênio tecidual

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3. OBJETIVO GERAL.....	14
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
5.CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
5.1 CASUÍSTICA.....	14
5.1.1 População, amostra e local do estudo.....	14
5.1.2 Modelo do Estudo.....	15
5.1.3 Critérios de Inclusão para o Estudo.....	15
5.1.4 Critérios de Exclusão para o Estudo.....	15
5.2 MÉTODOS.....	15
5.2.1 Descrição das Técnicas Empregadas.....	15
5.2.2 Análise dos Dados.....	16
5.2.3 Considerações Éticas.....	16
6. RESULTADOS.....	17
6.1 ARTIGO 1 (REVISÃO SISTEMÁTICA)	17
6.2 ARTIGO 2 (ESTUDO PROSPECTIVO DE CAMPO)	25
7. DISCUSSÃO GERAL.....	31
8 CONCLUSÃO.....	35
8.1 Conclusão dos Artigos.....	35
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
10. ANEXO.....	42
11. APÊNDICE.....	45

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância, correspondendo a 32% das neoplasias em indivíduos de 0-14 anos, constituindo 85% das leucemias infantis(YASMEEN; ASHRAF, 2009) e o Linfoma não Hodgkin(LnH) acomete aproximadamente 4% dos casos de câncer em crianças nessa faixa etária (ALEXANDER; MINK; ADAMI, 2007).

Os protocolos atuais de tratamento incluiu altas doses de GC (Prednisona 40 mg/m²/dia ou Dexametasona 6 mg/m²/dia) por 28 dias, com mais cinco dias de doses decrescentes até a retirada completa, durante a fase de indução da remissão. Depois na fase de consolidação, em três de sete dias e na fase de manutenção em ciclos de sete dias, resultando em pelo menos 98 dias de uso GC durante todo o tratamento, totalizando aproximadamente: Prednisona 4g/m² e Dexametasona 600 mg/m²(BRANDALISE et al., 2010;WATANABE A.,2007).

O uso de GC em pode induzir hipertensão ocular (HO) primeiramente descrita em 1950(MCLEAN,1950).O GC pode levar ao desenvolvimento de HO e subsequente glaucoma secundário de ângulo aberto, devido ao aumento da resistência ao escoamento do humor aquoso, que está associada com as alterações morfológicas e bioquímicas da malha trabecular (TM)(ZHANG et al., 2007). Há a possibilidade de ocorrer HO pela administração tópica ou sistêmica da droga. Estudo prévio apontou que o risco para hipertensão ocular é maior em crianças(BRITO; SILVA; COTTA, 2012).Ocorre com algumas semanas de uso de glicocorticóide em paciente susceptíveis, mas é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Entretanto, se o tratamento for prolongado, pode resultar em perdas de fibras nervosas retinianas (neuropatia óptica) e em casos extremos a cegueira (DANIAS et al., 2011).

Além das alterações pressóricas oculares devido uso de GC, há relatos de modificações na curvatura corneana(DADA et al., 2007),perdas de fibras nervosas retinianas(POMORSKA et al., 2012), glicemia e hipertensão arterial(IMAI et al., 2010).

O potencial de risco da elevação da pressão ocular em pacientes tratados com glicocorticóides em dose elevada e por tempo prolongado, como nos casos de crianças e adolescentes portadores de LLA e LnH, justificou a realização deste estudo. Por se tratar de doenças oncológicas com potencial elevado de cura, e que comprometem indivíduos jovens, com elevada expectativa de vida, a identificação de eventuais complicações de longo prazo

decorrentes do tratamento poderá subsidiar o delineamento de um protocolo oftalmológico para esses casos.

2.REVISÃO DA LITERATURA

A LLA constitui 32% de todas as neoplasias em indivíduos de zero a 15 anos, constituindo 85% das leucemias infantis. Seu pico de incidência ocorre entre dois e cinco anos de idade, com idade média de 6,5 anos, sendo discretamente mais frequente no sexo masculino (1,7:1) e em indivíduos de cor branca. História familiar está presente em 5% dos casos (YASMEEN; ASHRAF, 2009; YOUNG et al., 1986). O LNH acomete aproximadamente 4% das crianças e adolescentes portadores de câncer, com aumento progressivo de incidência com a idade e com grande entre regiões demográficas (ALEXANDER; MINK; ADAMI, 2007).

Por se tratar de uma neoplasia maligna das células precursoras de linfócitos, caracterizada pela aberração na proliferação e diferenciação dos precursores linfóides, a LLA acarreta falência do sistema imunológico e decréscimo na hematopoese normal, resultando em anemia, trombocitopenia e neutropenia. É comum ao exame a presença de Anemia (86%), linfadenopatia (75%), hepatomegalia (67%) e esplenomegalia (58%). Inicialmente há leucocitose (>50.000) observado em 34% dos pacientes, Hemoglobina $<7\text{g/dL}$ em 54% e plaquetopenia <20.000 em 33%, HBsAG positivo em 14% e comprometimento de Sistema Nervoso Central em 5% (YASMEEN; ASHRAF, 2009).

O linfomas não-Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de doenças malignas decorrentes de tecido linfóide, com características clínicas e biológicas variadas. LNH é dividido em neoplasias de células B e T com base nas características histológicas, especialmente linfócitos em estágio de desenvolvimento, e são classificados ainda de acordo com as características clínicas. O LNH na infância e adolescência difere acentuadamente em relação aos adultos, o que é consequente da diferença na proporção das células linfóides precursoras e maduras (ALEXANDER; MINK; ADAMI, 2007).

Os protocolos atuais mais utilizados no tratamento de LLA e LNH, como o Protocolo Brasileiro para tratamento da Leucemia Linfóide Aguda na Infância ALL-99 e ALL-09, incluíram altas doses de GC (Prednisona $40\text{ mg/m}^2/\text{dia}$ ou Dexametasona $6\text{ mg/m}^2/\text{dia}$) por 28 dias, com mais cinco dias de doses decrescentes até a retirada completa, durante a fase de indução da remissão. Depois, na fase de consolidação, em três cursos de sete dias, e na fase de

manutenção em sete ciclos de sete dias, resultando em pelo menos 98 dias de uso GC durante todo o tratamento, totalizando aproximadamente: Prednisona 4g/m^2 e Dexametasona 600mg/m^2 (BRANDALISE et al., 2010;WATANABE,2007).

Vários estudos mostram o aumento da sobrevida nos pacientes pediátricos com câncer, chegando atualmente a taxas de 80 a 85% (BERBIS et al., 2014; WHELAN et al., 2010). A sobrevida dos pacientes pediátricos com LLA e LnHacompanhou essa tendência de diminuição da mortalidade nos últimos anos(GOLDBERG et al., 2012; MERTENS et al., 2014; REBHOLZ et al., 2011; YOUNG et al., 1986). A taxa de sobrevida pode variar na LLA de 75,1% a 100% a depender do estágio da doença (FUJITA et al., 2011).

Apesar do sucesso do tratamento quimioterápico para LLA e LnH vários estudos apontam para alterações tardias em diversos órgãos e sistemas,incluindo os domínios emocional e cognitivo (BERBIS et al., 2014; HONG et al., 2014; MERTENS et al., 2014; WHELAN et al., 2010).Uma das complicações oculares possíveisé a indução de hipertensão ocular e glaucoma iatrogênico pelo uso de GC, patologia denominada Glaucoma Cortisônico(RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012).

A descoberta dos GC foi um grande avanço no tratamento de várias doenças. À semelhança de outros agentes terapêuticos, têm seus próprios efeitos colaterais, incluindo hipertensão ocular e glaucoma iatrogênico(RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012).

O glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível, mas prevenível, do mundo. Tem como principal causa o aumento da PIO (POMORSKA et al., 2012),que é mais frequentemente aferida pela técnica de tonometria de aplanção após instilação de anestesia local (proparacaina a 0,5%) e corante de fluoresceína.

A incidência de glaucoma na infância é de 2,29/100 000 pessoas com idade inferior a 20 anos. O glaucoma infantil é uma patologia pediátrica incomum, associada a significativa perda visual. Consiste de um grupo heterogêneo de doenças que geram neuropatia óptica e perda de campo visual, e que pode ser classificado em primário, secundário e adquirido(APONTE; DIEHL; MOHNEY, 2010).

Glaucoma primário é geralmente dividido em congênito (cujo início se dá desde o nascimento até o final do período de recém-nascido) e primário juvenil de ângulo aberto (cujo início se dá mais frequentemente dos quatro anos até o período de adulto jovem). O glaucoma primário congênito é o principal tipo observado na infância(APONTE; DIEHL; MOHNEY, 2010). Ainda no grupo dos glaucomas congênitos, os secundários associam-se a alterações sindrômicas ou a outras condições presentes ao nascimento, como aniridia, síndrome de Axenfeld-Rieger, retinopatia da prematuridade, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de

Sturge-Weber, persistência do vítreo hiperplástico primário e rubéola congênita (APONTE; DIEHL; MOHNEY, 2010). Glaucoma adquirido é resultado de outros processos não presentes ao nascimento como inflamação, drogas (como GC), trauma e cirurgia (APONTE; DIEHL; MOHNEY, 2010)

HO induzida por GC foi primeiramente descrita em 1950 com a observação de glaucoma em associação com a administração de GC sistêmico. (MCLEAN, 1950). As rotas mais comuns de indução HO são a administração tópica, intra-ocular ou periocular. Pode também ocorrer depois de uso sistêmicos, aplicação na pele, intranasal, ou por inalação (URBAN; DREYER, 1993). Estudo prévio apontou que o risco para HO é maior em crianças (BRITO; SILVA; COTTA, 2012). Geralmente ocorre com algumas semanas de uso de esteróide em paciente susceptíveis, mas é geralmente reversível com a descontinuação do tratamento. Entretanto, se o tratamento for prolongado, pode resultar em neuropatia óptica (SPAETH; DE BARROS; FUDEMBERG, 2009; Q ASHTON ACTON, 2011). As alterações glaucomatológicas comprometem não somente o nervo óptico como também interferem nos mecanismos que causam elevação da pressão intraocular, como aumentando a resistência à drenagem do humor aquoso pela malha trabecular (TM) (CLARK; WORDINGER, 2009; DANIAS et al., 2011).

Assim, o uso de GC podem 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 TM (ARMALY; BECKER, 1965) devido ao maior acúmulo de proteínas como a fibronectina e miocilina além da degradação do ativador do plasminogênio tecidual (TPA), e/ou matriz de metaloproteinase-2 (MMP₂) responsáveis pela homeostasia do sistema de drenagem do humor aquoso na câmara anterior, TM e consequentemente 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 (CLARK et al., 1995).

A administração de GC pode aumentar a pressão ocular em 90% dos paciente com POAG. Avaliando-se as pessoas normotensas oculares na população geral, a probabilidade de aumento da PIO com uso de GC é de 30-40%, caracterizando os médios-responsivos. PIO acima de 31 mm Hg ou 15 mm Hg acima do valor de base ocorre entre 4-6% dos casos, para os altos-responsivos (ZHANG; CLARK; YORIO, 2005). Até 5% dos pacientes não

respondem ao tratamento medicamentoso e necessitam cirurgia (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2012).

A possibilidade de ocorrer alta PIO com uso de GC é maior nos casos seguintes: pacientes com POAG ou suspeitos de glaucoma, parentes de primeiro grau com POAG, na velhice ou idade inferior a 6 anos, artrite reumatóide em homens, alta miopia, diabetes mellitus tipo 1 e glaucoma de ressecção angular (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 que estão sendo tratados com corticóides sistêmicos em longo prazo apresentaram maiores médias e maiores picos de valores de PIO que a população normal (HOVLAND; ELLIS, 1967; LEE, 1958). Um estudo encontrou uma incidência de 10% de glaucoma em pacientes transplantados renais que receberam GC (ADHIKARY; SELLS; BASU, 1982). Há correlação positiva entre a PIO e dose de GC (aumento de 1,4 mmHg na PIO média 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 em crianças (BRITO et al., 2012; THAM et al., 2004; YAMASHITA et al., 2010). Com a suspensão do tratamento a pressão normalmente retorna a níveis normais. Por outro lado, o uso de GC sistêmicos pode gerar aumento assintomático da PIO, inclusive entre os pacientes pediátricos (NG et al., 2008).

Há sugestões da existência de diferenças genéticas entre os pacientes responsivos e não-responsivos. Alguns autores tentam explicar a susceptibilidade genética por mecanismo monogênico autossômico: heterozigóticos para os médios-responsivos e os homozigóticos para os altos-responsivos (RAZEGHINEJAD; KATZ, 2011). Diversos mecanismos diferentes podem ser responsáveis para as sensibilidades GC entre os indivíduos, incluindo polimorfismos no gene GR (NR3C1), gen regulador do GC, e as diferenças na expressão do GR. A resposta ao GC é regulado pelos níveis relativos do receptor alfa ($GR\alpha$) e do regulador negativo ($GR\beta$). Linhagens de células da TM de pacientes glaucomatosos têm uma relação $GR\beta$ - $GR\alpha$ menor em comparação com as células TM normais, tornando-os mais sensíveis aos GCs (STAMER et al., 2013). Em situações de homeostasia há produção normal de miocilina, fibronectina, glicosaminas e laminas, e degradação na TM do ativador do plasminogênio tecidual (TPA), e/ou matriz de metaloproteinase-2 (MMP_2) mediados pelo $GR\beta$ - $GR\alpha$. Quando há aumento da relação $GR\alpha$ - $GR\beta$ ocorre produção aumentada de

miocilina e conseqüentemente menor drenagem de humor aquoso, predispondo ao aumento da PIO (PFEFFER; DEWITT; SALVADOR-SILVA, 2010; STAMER et al., 2013). A diminuição de GR β pode resultar no aumento da resposta ao GC e aumento da PIO (STAMER et al., 2013).

A pressão intraocular média e a prevalência de alta PIO está diretamente correlacionada com o número de componentes da síndrome metabólica, como glicemia elevada e hipertensão arterial sistêmica (IMAI et al., 2010). Há indícios da relação de GC induzindo hiperglicemia e hipertensão ocular (ARMALY, 1967; HENNIS et al., 2003).

Aumento da pressão intraocular induzido por GC está associado a aumento da curvatura corneana e elevação posterior da córnea. Essas alterações podem ser reversíveis com o tratamento da hipertensão intraocular (DADA et al., 2007).

Entre as formas de análise da curvatura corneana e da elevação posterior da córnea está o aparelho Pentacam HR[®], com sistema de iluminação em fenda e câmara fotográfica de scheimpflug, obtém imagens ao redor do olho com análise computadorizadas específicas para obtenção desses dados (ALONSO et al., 2010).

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. A tomografia de coerência óptica realizado pelo Tomógrafo de Coerência Óptica (OCT) é um método de exame não invasivo de interferometria de baixa coerência que promove imagens retinianas de alta resolução com cortes seccionais da camada de fibras nervosas retinianas (RNFL) e alterações morfológicas do nervo óptico (POMORSKA et al., 2012).

Poucos artigos foram publicados especificamente relacionando LLA e LnH com HO e glaucoma, nenhum deles elaborado de maneira sistemática e prospectiva especificamente para esse tema.

3. OBJETIVO GERAL

- Avaliar o comportamento da pressão intraocular em pacientes pediátricos portadores de neoplasias linfoproliferativas agudas tratados com glicocorticóides, nas diferentes fases do protocolo terapêutico.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a produção científica nacional e internacional em forma de Revisão Sistemática (artigo 1)
- Identificar a possibilidade de ocorrer hipertensão ocular em pacientes com LLA e LnH, tratados com glicocorticoides (artigo 2)

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 CASUÍSTICA

5.1.1 População, amostra e local do estudo

Foram estudados crianças e adolescentes de ambos os sexos e até 19 anos de idade, com diagnóstico de LLA e LnH, matriculados para início de tratamento quimioterápico no Centro de Oncologia de Sergipe Dr. Oswaldo Leite. Trata-se do único serviço público de oncologia de Sergipe, vinculado à Secretaria Estadual de Saúde, e que atende exclusivamente pacientes conveniados ao Sistema Único de Saúde, prioritariamente residentes no estado de Sergipe, mas acolhendo também pacientes residentes em estados vizinhos.

Os pacientes elegíveis foram incluídos consecutivamente, após confirmação citohistopatológica do diagnóstico e após a anuência do responsável.

5.1.2 Modelo do Estudo

Estudo descritivo, longitudinal, prospectivo.

5.1.3 Critérios de Inclusão para o Estudo

- a) Diagnóstico de LLA ou LnH confirmado laboratorialmente.
- b) Idade até 19 anos de idade.
- c) Ausência de tratamento quimioterápico anterior.
- d) Pacientes sem nenhuma outra patologia ou alteração de ordem sistêmica anterior ao diagnóstico oncológico.
- e) Não utilização de glicocorticóides sistêmico nos seis meses que antecederam o diagnóstico oncológico.

5.1.4 Critérios de Exclusão para o Estudo

- a) Pacientes com impossibilidade técnica para medida da pressão ocular, como aqueles que necessitem realizar o exame sob anestesia geral.
- b) Pacientes que utilizaram glicocorticóides sistêmico nos seis meses que antecederam o diagnóstico oncológico.
- c) Ausência de diagnóstico prévio compatível com glaucoma ou doença anterior relacionada a qualquer mudança na pressão intra-ocular.

5.2 MÉTODOS

Todos os pacientes foram submetidos à aferição da pressão ocular conforme as técnicas e a periodicidade descritas a seguir.

5.2.1 Descrição das Técnicas Empregadas

Todas as avaliações foram efetuadas nos dias zero, oitavo, décimo quarto e vigésimo oitavo dia do início do tratamento e ao final.

A medida da pressão ocular foi aferida por tonometria de aplanção com anestesia local de 0,5% de proparacaine e corante de fluoresceína e com calibração prévia do aparelho tipo Perkins (DANIAS et al., 2011)

As variáveis decorrentes dos exames descritos acima foram apresentadas na forma de categorias (Alterada e Não Alterada), a partir da comparação entre o dia zero e as medidas subsequentes.

5.2.2 Análise dos Dados

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados padronizado. Os dados descritivos foram expressos em medidas de tendência central (média e desvio-padrão). As diferenças entre as medidas de PIO em diferentes momentos de verificação foram analisados utilizando-se o teste ANOVA de medidas repetidas com pós teste de Tukey para comparações múltiplas. O nível de significância adotado foi o de 5%. Todas as análises foram feitas usando o *software* estatístico BioEstat 5.3

5.2.3 Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS), com número: 13317113.0.0000.5546. (APÊNDICE A)

6. Resultados

6.1 Artigo 1- “Steroid-Induced Ocular Hypertensive Response in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma: a Systematic Review”.

(Artigo submetido no “Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus”,5/ 2014)

Cristiano de Queiroz Mendonca, MSc; Cristiano Prado de Souza-Júnior, MS-V; Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho, MSc, PhD; Rosana Cipolotti, MSc, PhD
Federal University of Sergipe.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the increase in intraocular pressure related to corticosteroids in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and non-Hodgkin Lymphoma (NHL).

Methods: We included studies that reported corticosteroid-induced ocular hypertension (OHT) in children with NHL or ALL. Eligible studies included children treated with systemic corticosteroids in standard protocols.

Results: Three articles met the eligibility criteria: two were individual case reports, and the third a series of five cases, seven with ALL. The first article reported a case of OHT in a nine year-old girl who received 60 mg per day of prednisolone. Intraocular pressure ranged between baseline (16 and 17 mm Hg) before treatment and 52 mmHg in right eye and 47 mmHg in left eye after the tenth day. After the withdrawal of prednisolone, eye pressure returned to baseline. The second article described the case of a three year-old boy, with no history of visual problems, who presented 42 mmHg in the right eye and 40 mmHg in the left eye on the tenth day of dexamethasone treatment, 3 mg/m²/day, and who progressed to permanent blindness on the right eye. The third study showed five children under seven with OHT during corticosteroid treatment and recovery after its cessation.

Conclusions: The results described eventual control of intraocular pressure (IOP) in all cases, and outcomes ranging from eye damage to total blindness. Thus there are indications of the need for further studies on evaluation of IOP and visual function before starting treatment, as well as systematic measurements during and after treatment.

Key words: ocular hypertension, steroids, acute lymphoblastic leukemia.

INTRODUCTION

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common cancer during childhood, corresponding to 32% of neoplasms in individuals from 0 to 14 years of age, and constituting 85% of all cases of childhood leukemia¹. Non-Hodgkin lymphoma (NHL), accounts for approximately 4% of the cases of cancer in children within the same age range².

The first description of corticosteroid-induced OHT was published in 1950³. It occurs independent of the method of administration of the drug and constitutes an important and preventable cause of visual loss. Previous studies had already shown that the risk of ocular hypertension is greater in children⁴. It occurs in susceptible patients after some weeks of corticosteroid administration, but is generally reversible with the suspension of the drug's use. However, if the treatment is prolonged it can result in optic neuropathy⁵.

The goal of this review is to evaluate the risk of elevation of ocular pressure and its possible complications for visual function due to the use of oral corticosteroid in children and adolescents with the malignant hematopoietic disorders of ALL and NHL. And for this reason, we first carefully researched all existent literature on the occurrence of this kind of complication.

METHOD

Search for Eligible Articles and Inclusion Criteria

In this systematic review, we included articles that reported the occurrence of corticosteroid-induced OHT in children and adolescents with NHL or ALL. They involved studies that included children and adolescents from 5 to 19 years of age, regardless of gender, diagnosed with NHL or ALL and treated with systemic corticosteroids on a regular schedule. If the assessed study included several types of malignancies treated with systemic corticosteroid, separate data for NHL and ALL had to have been provided. Other eligibility criteria were absence of glaucomatous field damage at initial testing and outcome of corticosteroid-induced OHT, a condition in which intraocular pressure is higher than 21 mmHg in one or both eyes.

Studies in which the ocular hypertension was caused by tumoral infiltration were not included. We did not exclude any article on the basis of sample size, duration of follow-up, publication year, or language of publication. We searched MEDLINE, EMBASE, and SCOPUS electronic databases from inception to July 31, 2013, using a strategy based on the terms “precursor cell lymphoblastic leukemia- lymphoma”, “acute lymphoblastic leukemia”, “non-Hodgkin lymphoma”, “glaucoma”, “ocular hypertension”, “infant”, “child”, and “adolescent” . The search also included a limited hand search of cross-references from original articles and reviews. We reviewed article titles and abstracts for eligibility and obtained full-text articles where eligibility was either definite or merely possible.

Data Extraction for Systematic Review

We two reviewers independently abstracted data from articles that met the eligibility criteria using a predefined coding protocol. Disagreements were resolved by consensus or, rarely, adjudication by a third reviewer. We extracted information on (1) design features and demographic details, including type of study, number of patients, geographic location, type of malignancy, sex, age, treatment (chemotherapy, radiotherapy, or systemic corticosteroid), previous ocular pathology, family history of glaucoma, diagnosis of corticosteroid-induced ocular hypertension, and standards for measurement of ocular pressure: (2) details of corticosteroid use and intraocular pressure, including data on induction and post-induction therapy (type of corticosteroid, course, and dosage), cycles, baseline intraocular pressure and values of ocular hypertension; (3) strategies to control intraocular pressure, including use of antiglaucoma medication, switching the type of corticosteroid, cessation of corticosteroid, and outcome.

RESULTS

Altogether, 253 reports were retrieved and, after reviewing the titles and abstracts, 8 full-text articles were assessed for eligibility. Of these, 5 were excluded⁶⁻¹⁰. The remaining 3 articles¹¹⁻¹³ met the eligibility criteria and were included in the systematic review (Figure 1). The three reviewed articles were: a case report in the form of a summary¹¹, published for the American Society of Pediatric Hematology/Oncology 25th Annual Meeting, 2012, New Orleans, Louisiana; and two more, complete studies, the first a case report¹² and the second a report on a series of five cases¹³.

All the selected studies were published in the English language. The result under evaluation was the presence of OHT. None of these studies was multicenter or randomized. None resulted in morbidity, nor did they classify costs as an outcome.

Pilbeam et al¹¹ presented as a poster at the American Society of Pediatric Hematology/Oncology 25th Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, in 2012. It reports on a three-year-old boy diagnosed with ALL, with no history of previous visual problems or family history of glaucoma. On the tenth day of induction with dexamethasone 3 mg/m², he presented with photophobia, irritability, diminishment of visual acuity and dilated pupils. The initial diagnostic hypothesis indicated optic neuropathy, but the exams of magnetic resonance and angioresonance of the brain were normal. The ocular exam showed visual acuity at 20/100, non-reactive dilated pupils and elevated ocular pressure (RE 42 mmHg, LE 40 mmHg). In spite of treatment for glaucoma the patient developed permanent blindness in the right eye and significant loss of vision in the left eye.

The second case, Tham et al¹² reported IOP varying between a baseline of 16 and 17 mmHg before treatment, and up to 52 mmHg in the right eye and 47 mmHg in the left eye on the tenth day, in a patient with ALL who received high doses of systemic corticosteroid (60 mg daily of oral Prednisolone). Topical medications to combat glaucoma were utilized: Latanoprost 0,001% e Brimonidine 0,2%, two times a day, and even then the pressure remained at 38 and 36 mmHg. Ocular pressure rapidly returned to initial levels after two days of suspension of the corticoid and after six weeks of follow-up the pressure maintained baseline levels even without glaucoma medications. Four months later, the patient was submitted to a new cycle of treatment with 10 mg of oral dexamethasone daily. The patient presented the same ocular pressure elevation, this time treated with oral acetazolamide, but the return to baseline level only occurred with discontinuation of the dexamethasone.

The third study, Yamassita et al¹³ was a series of cases, with a retrospective review dealing with children up to six years of age suffering from ALL (2 boys and 3 girls averaging 4.2 years of age $\pm$ 1.6 years). They were treated with prednisolone, 60 mg per m² daily for four weeks in the stage of remission induction, and dexamethasone 6 mg per m² daily in the maintenance stage. The patients with ocular symptoms were referred to an ophthalmologist between the second and twelfth day of the cycle with followed-up throughout the treatment. They were examined for visual acuity and ocular pressure was measured by non-contact tonometry (CT-80, Topcon, Japan), and slit lamp and fundus examinations. The pressure was once again gauged on the seventh day of the cycle, or on the seventh day of the dexamethasone treatment. All the patients had ocular pressure above 21 mmHg, mean of 39.6

± 7.2 mmHg (range 28 to 47). Non-specified glaucoma medication was given to all patients presenting ocular pressure above 25 mmHg. All attained good control of ocular pressure, but two needed to substitute the dexamethasone for prednisolone, in mutual agreement with the oncologist, in order to help with the control of their ocular pressure. At the final appointment, none of the patients needed anti-glaucoma drugs, but one of them presented glaucomatous optic atrophy, diminishment of the thickness of the retinal nerve fibers (confirmed by optic coherence tomography), in spite of the ocular pressure control. The results of this systematic review may be observed in tables 1, 2, and 3.

DISCUSSION

A review of the literature resulted in a large number of potentially eligible studies that needed to be assessed for inclusion according to predetermined criteria, but only a small proportion of these were eventually included in the review. The process for selection was explicit and conducted to minimize the risk of errors and bias. All studies were to be included in the initial research. And it was important to consider each aspect of each study design that might introduce bias, instead of focusing on the descriptive label used. This was particularly important for the description of non-randomized studies.

After careful selection among all the published material, this systematic review evaluated only a small number of articles on the behavior of IOP in patients with ALL, and there were no reported cases of OHT in patients with NHL. The study by Tham et al.¹² presents the pathophysiology of cortisone-induced glaucoma, characterized by the return to normal ocular pressure levels after suspension of the corticoid.

In the study performed by Yamashita et al.¹³, the five patients were referred to an ophthalmologist because of their ocular symptoms. It was not possible to specify the real prevalence of OHT in this group, because pediatric patients can remain asymptomatic, in spite of severe OHT. IOP was measured by air puff, non-contact tonometry (Topcon CT-80) that does not have the reliability of contact tonometry, resulting in the possible overestimation of values in children¹⁴. This fact might shed light on the finding of OHT in all patients of this study. Due to these controversial results, controlled studies with evaluation of IOP by Goldman tonometry become necessary in order to insure more precise diagnoses and treatment decisions. With the exception of one patient, all the others received glaucoma medication, a finding that would contradict the results of the cohort Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)⁶ that showed on risk for glaucoma statistically insignificant. Possibly

this difference flows from overestimation of pressure values, as well as the particularities of the analyzed sampling, since all the patients presented ocular symptoms. It is important to further stress that in the studies of Pilbeam et al.¹¹ and Yamashita et al.¹³ there was no measuring of ocular pressure at the beginning of corticosteroid treatment, making it impossible to evaluate the real increase in pressure levels and what would be the ideal reading to indicate control of IOP. Only in the study of Tham et al.¹² was the pressure gauged before the treatment began.

The final results included control of IOP in all cases, though there was loss of retinal nerve fibers in one eye of one patient described in the article by Yamashita et al.¹³. In the report of Tham et al.,¹² the ocular pressure control was inadequate during induction therapy. Though data on ocular pressure control was not described in the study of Pilbeam et al. the patient developed permanent blindness in the right eye and important loss of vision in the left eye.

Therefore there remains the need to conduct controlled studies, with measurements of IOP and visual function immediately the beginning of corticoid induction, as well as systematic measurements during and after the treatment. Since this deals with oncological illnesses with elevated potential for cure, that affect young people with elevated life expectancy, the identification of eventual long-term complications due to treatment may aid in the elaboration of an ophthalmological protocol for these cases.

REFERENCES

1. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(3):150–153.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *International Journal of Cancer.* 2007;120(S12):1–39. doi:10.1002/ijc.22719.
3. McLean JM. Use of ACTH and cortisone. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1950; 48:293-296.
4. Brito P, Silva S, Cotta J, Falcão-Reis F. Severe ocular hypertension secondary to steroid treatment in a child with nephrotic syndrome. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:1675-9.
5. Danias J, Gerometta R, Ge Y, et al. Gene expression changes in steroid-induced IOP

- elevation in bovine trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8636–8645.
6. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):103–109. doi:10.1002/pbc.22277.
 7. Yamamoto-Ogasawara A, Asakawa M, Yoshino K, Nagamoto T, Inoue M, Hirakata A. Anterior complications in case of recurrent acute lymphoblastic leukaemia diagnosed by biopsy of aqueous humour. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2009;37(7):739–741.
 8. Huang LT, Hsiao CC, Weng HH, Lui CC. Neurologic complications of pediatric systemic malignancies. *J Formos Med Assoc*. 1996;95(3):209–212.
 9. Kurup SK, Levy-Clarke G, Calvo KR, Jaffe ES, Nussenblatt RB, Chan C-C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the spleen with coincident serous retinal detachments responsive to corticosteroids. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2007;35(5):468–472. doi:10.1111/j.1442-9071.2007.01517.x.
 10. Cristol SM, Baumblatt JG, Icasiano E, Grajewski AL, Olivier MMG, Parrish RK. Bilateral acute angle-closure associated with systemic lymphoma: a report of 2 cases. *J Glaucoma*. 2011;20(2):115–117. doi:10.1097/IJG.0b013e3181d787d1.
 11. 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. Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58:1014-1097.
 12. Tham C, Ng J, Li R, Chik KW. Intraocular pressure profile of a child on a systemic corticosteroid. *American Journal of Ophthalmology*, 2004.
 13. Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, Yamakiri K, Kawano Y, Sakamoto T. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: a possible complication. *J Glaucoma*. 2010;19(3):188–190. doi:10.1097/IJG.0b013e3181af321d.
 14. Bresson-Dumont H. Intraocular pressure in children. *J Fr Ophtalmol*. 2009; Mar. 32(3):176-81

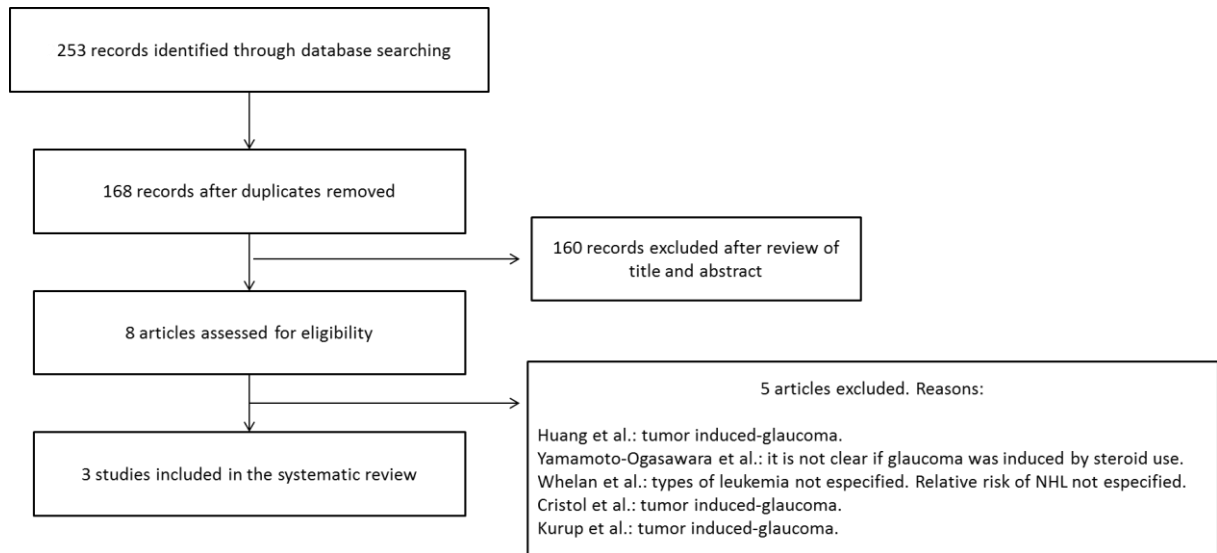


Table 1. Design features and demographic details of studies included in the systematic review.

Study	Type of study	Number of patients	Country	Malignancy	Sex	Age	Treatment			Previous ocular alterations	Family history of glaucoma	Steroid-induced glaucoma	Admeasurement
							CT	RT	Oral corticosteroid				
Yamashita et al. ¹²	Case series	5	Japan	ALL	3F, 2M	4.2y (mean)	Yes	No	Yes	ND	ND	All patients	Noncontact tonometry (CT-80, TOPCON)
Tham et al. ¹¹	Case report	1	China	ALL	F	9y	ND	ND	Yes	No	No	Yes	Goldmann applanation tonometer
Pilbeam et al. ¹⁰	Case report	1	USA	ALL	M	3y	Yes	No	Yes	No	No	Yes	ND

ALL: acute lymphoblastic leukemia; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy.

Table 2. Characteristics of steroids use and intraocular pressure (IOP).

Study	Patient	Induction therapy			Post-induction therapy			Cycles	Baseline IOP (mmHg)	IOP (mmHg)	
		Steroid	Course	Dosage	Steroid	Course	Dosage			OD	OS
Yamashita et al. ¹²	1	PSL	4 w	25mg/day	DEX	2 w	4mg/day	15	ND	≈25 (cycle 2, 7 th day, DEX)	≈26 (cycle 2, 7 th day, DEX)
	2	PSL	4 w	25mg/day	DEX	2 w	4mg/day	15	ND	≈26 (cycle 10, 7 th day, DEX)	≈26 (cycle 10, 7 th day, DEX)
	3	PSL	4 w	25mg/day	DEX	2 w	4mg/day	15	ND	≈36 (cycle 8, 7 th day, DEX)	≈36 (cycle 8, 7 th day, DEX)
	4	PSL	4 w	25mg/day	DEX	2 w	4mg/day	15	ND	≈45 (cycle 11, 7 th day, DEX)	≈45 (cycle 11, 7 th day, DEX)
	5	PSL	4 w	25mg/day	DEX	2 w	4mg/day	15	ND	≈48 (cycle 8, 7 th day, DEX)	≈48 (cycle 8, 7 th day, DEX)
Tham et al. ¹¹	6	PSL	5w	60mg/day	DEX	4w	10mg/day	ND	16 OD / 17 OS	52 (cycle 1, 10 th day, PLS)	47 (cycle 1, 10 th day, PLS)
										≈55 (cycle ?, 10 th day, DEX)	≈59 (cycle ?, 10 th day, DEX)
Pilbeam et al. ¹⁰	7	DEX	ND	3mg/m ² BID	ND	ND	ND	ND	ND	42 (cycle ?, 10 th day, DEX)	40 (cycle ?, 10 th day, DEX)

PSL: prednisolone; DEX: dexamethasone; ND: not described.

Table 3. Conduct to control intraocular pressure and results.

Study	Patient	Conduct			IOP
		Antiglaucoma medication	Switching the type of steroid from DEX to PSL	Cessation of corticosteroid	
Yamashita et al. ¹²	1	Yes	Yes	No	Well controlled
	2	Yes	No	No	Well controlled
	3	Yes	Yes	No	Well controlled
	4	No	No	Yes	Well controlled
	5	Yes	Yes	No	Well controlled
Tham et al. ¹¹	6	Yes*	No	No	Poorly controlled
	Induction therapy Maintenance therapy	Yes**	No	No	Well controlled
Pilbeam et al. ¹⁰	7	Yes	No	No	ND. The patient developed permanent blindness in the right eye and significant vision loss in the left eye.

* First, betaxolol 0.25% and dorzolamide 2%. Later, latanoprost 0.001% and brimonidine 0.2%.

**Oral acetazolamide.

6.2. ARTIGO 2- “Steroid-Induced Ocular Hypertensive Response in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma”

(Artigo aceito para publicação no Pediatric Blood and Cancer em 25/03/2014,PBC 25070)

Cristiano de Queiroz Mendonca, MSc, Cristiano Prado de Souza-Júnior, MS-V, Paulo Ricardo Saquete Martins-Filho, MSc, PhD, Simone Santana Viana, MSc, Bruno Campelo Leal, PhD, Rosana Cipolotti, MSc, PhD

Key words: Glaucoma, steroids, acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, chemotherapy

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate intraocular pressure (IOP) associated with use of glucocorticoids in children and adolescents treated for Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma. We carried out a prospective descriptive study with measurement of IOP before treatment (D0), eighth (D8), fourteenth (D14) and twenty-eighth days (D28) of treatment. We examined 12 patients, with two cases of ocular hypertension, and it was found a statistically significant difference between the means of IOP between D0 vs. D8 and D0 vs. D14 ($p=0.013$). The possibility of silent ocular hypertension with irreversible blindness indicates the need of IOP verification.

INTRODUCTION

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common cancer found among young people and, if analyzed together with Non-Hodgkin Leukemia (NHL), one finds that they account for at least one third of the cases of diagnosed childhood cancer [1,2]. Present-day therapeutic protocols include high dosages of glucocorticoids (GC) [3,4,5], drug associated with high potential for elevating intraocular pressure (IOP) and, consequently, damaging the fibers of the optic nerve (Cortisone Glaucoma) [6]. Cortisone Glaucoma occurs in genetically susceptible patients during the period of administration of GC and is generally reversible with the suspension of its use. However, depending on the levels of IOP reached and the duration of ocular hypertension, damage can result in definitive optic neuropathy and even blindness [7,8]. Previous study indicates that the risk of ocular hypertension associated with the use of GC is greater in children [9].

METHODS

A prospective, descriptive study was accomplished involving all the children and adolescents recently diagnosed with ALL or NHL of T-cells (NHL-T), who were treated, between June 1 and December 31, 2013 at the single public service of pediatric oncology (Dr. Oswaldo Leite Oncology Center of Sergipe-Brazil). The project was approved by the Ethics in Research Involving Humans, Federal University of Sergipe (UFS-CEP), and parents/guardians of the patients after being informed of the details of the research, manifested their voluntary consent.

The treatment protocols included high doses of GC (Prednisone 40 mg/m²/day or Dexamethasone 6 mg/m²/day) for 28 days, with another five days of decreasing doses until complete withdrawal, during the remission induction phase, in three seven-day cycles during the consolidation phase and in seven-day cycles in the maintenance phase, resulting in at least 98 days of GC use during the entire treatment (Prednisone 4g/m² or Dexamethasone 600 mg/m²) [3].

The criteria for inclusion were: diagnosis of ALL or T-cell NHL, confirmed by immunophenotyping of bone marrow sample or peripheral blood (ALL) or

immunohistochemistry of material obtained by open biopsy (NHL); age under 19 years; no previous chemotherapy; absence of previous diagnosis compatible with glaucoma or previous illness related to any change in IOP; no systemic use of GC in the six months previous to diagnosis of ALL or NHL. Patients whose evaluation of IOP might not have been technically adequate and patients who died during the follow-up period were excluded. IOP was measured by a single ophthalmologist (C.Q.M.) before the beginning of GC use (D0), then on the eighth (D8), fourteenth (D14) and twenty-eighth (D28) days of treatment. The IOP was measured by applanation tonometry, with a Perkins Tonometer, after topical instillation of the anesthetic 0.5% Proparacaine and eye drops with fluorescein dye. Calibration of the device was effected before each measurement [10]. The IOP results above 21 mm Hg were considered to be ocular hypertension [11].

The differences between IOP measurements at different times of verification were analyzed using One-Way Repeated Measures ANOVA with Tukey post hoc test for multiple comparisons. The adopted level of significance was that of 5%. All analyses were done using the BioEstat 5.3 statistical software.

RESULTS

All the patients who presented the inclusion criteria during the study period were included. Of the 15 patients who started the study, three died during the follow-up period, two during the first week and one in the third week of treatment. Twenty-four eyes of 12 patients (average age 8.8 years; standard deviation 5.4), 11 diagnosed with ALL and one with NHL-T; all were within the of remission induction phase (the first 28 days of treatment). Eight patients used prednisone, and four dexamethasone.

All patients evaluated before the end of the remission induction phase had IOP below 21 mm Hg on D0. Two (16.66%) presented ocular hypertension: patient 8, using dexamethasone, presented IOP at 42 mm Hg in both eyes on D14, and patient 11, using prednisone, 26 mm Hg in both eyes on D8. Both had instillation of topical Timolol Maleate 5% and Brizolamide 10% (Azorga®) twice a day, with satisfactory control of the IOP. No patient presented ocular hypertension after D28 when the GC was suspended. The results of all patients studied are showed in Table I.

The median in mmHg (range) of IOP on D0 was 14 (12-17), D8 =16 (14-26), D14= 16 (14-42), D28 =16 (12-19). There was a statistically significant difference ($p=0.013$) between

the verification of IOP during D0 vs. D8 and D0 vs. D14. There was no difference between D0 vs. D28, D8 vs. D14 and D14 vs. D28 (Figure 1).

DISCUSSION

In this study, we observed that during the remission induction phase of ALL and NHL-T treatment, when elevated doses of GC has been used, there was a significant increase of IOP in relation to values at the baseline. In two out of twelve patients (16.66%) the values verified could have been elevated enough to cause glaucomatous optic neuropathy and eventually blindness.

In relation to previous studies [12,13], this study additions the verification of IOP on D0 which permits consider that there was statistically sufficient increase in IOP between D0 vs. D8 and D0 vs. D14, compatible with ocular hypertension in 16.66% of previously normotensive patients ocular levels.

The obtained results are divergent to those previously found in available literature that vary from no risk of glaucoma [14] to a series of cases in which the patients presented ocular hypertension [12]. In the latter one [12], five patients were evaluated. All had ocular symptoms, were already in treatment with high doses of GC, and were identified as having ocular hypertension. The IOP was measured by non-contact tonometry (Topcon CT-80), with air puff, a method not recommended in the literature because of its over-estimation of IOP values in children [10]. On the other hand, children are frequently asymptomatic, even with dangerously elevated IOP levels, so that possible biases in selection and accuracy might explain the finding of ocular hypertension of all the patients in that study [12].

The risk of glaucomatous nerve damage is directly related to the level of IOP and the duration of elevated IOP [11,15]. Patient 8 presented extremely elevated IOP levels (42 mm Hg), with satisfactory reduction soon after the beginning of treatment, which allowed for a favorable long-term prognosis, still to be confirmed.

The studied patients were young, with elevated life expectancies, little or no comorbidity, and oncological illnesses with elevated potential for cure. The possibility of silent ocular hypertension, with consequent risk of irreversible blindness, indicates the need for evaluating the introduction of an IOP verification protocol in young patients recently diagnosed with ALL and NHL-T, including weekly exams at least until the complete withdrawal of GC after D28. The necessity and periodicity of verifying IOP after the

remission induction phase should be evaluated based on periodic follow-up of patients until the end of chemotherapy.

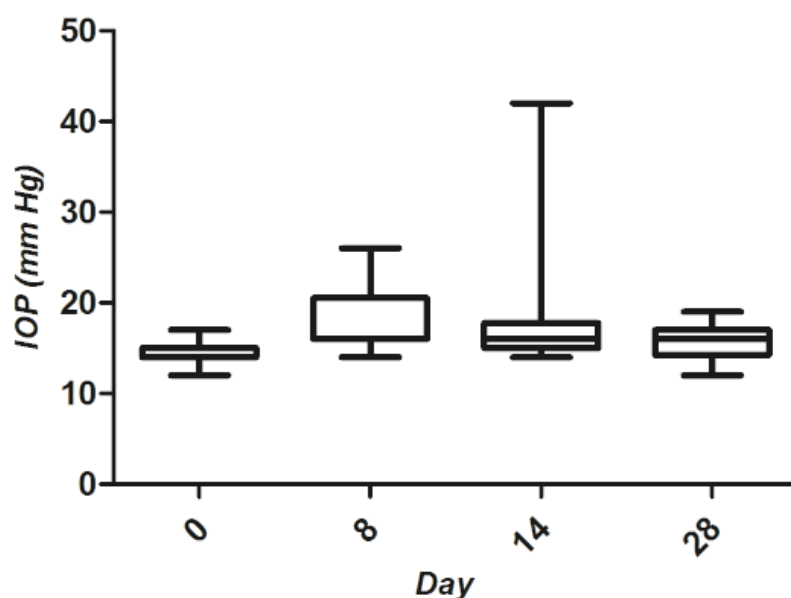
REFERENCE:

1. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc*, 2009 59: 150–153.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer*, 2007 120: 1–39.
3. Cancela CSP, Murao M, Viana MB, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 2012 34: 436–441.
4. Edelmann MN, Ogg RJ, Scoggins MA, et al. Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatr Blood Cancer*, 2013 60: 1778–1784.
5. Fujita N, Kobayashi R, Takimoto T, et al. Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma*, 2011 52: 223–229.
6. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic research*, 2012 47: 66–80.
7. Danias J, Gerometta R, Ge Y, et al. Gene expression changes in steroid-induced IOP elevation in bovine trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011 52: 8636–8645.
8. Jain A, Liu X, Wordinger RJ, et al. Effects of thalidomide on glucocorticoid response in trabecular meshwork and steroid-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013 54: 3137–3142.
9. Brito P, Silva S, Cotta J. Severe ocular hypertension secondary to steroid treatment in a child with nephrotic syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2012 6:1675-9.

10. Bresson-Dumont H. [Intraocular pressure measurement in children]. J Fr Ophtalmol, 2009 32: 176–181.
11. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. Ophthalmology, 2002 109: 1612–1621.
12. Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, et al. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: a possible complication. J Glaucoma, 2010 19: 188–190.
13. Pilbeam K, Salvi S, Havani A. Corticosteroid-induced glaucoma as a complication of induction therapy in a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL). 2012 ASPHO Abstracts. Pediatr Blood Cancer; 58:1014-1097
14. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. Pediatr Blood Cancer, 2010 54: 103–109.
15. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Archives of Ophthalmology, 2002 120: 701–730.

Fig. 1 Box plot of intraocular pressure (median and range) at different times of measurement

Patient	Gender	Age (years)	Diagnosis	Corticosteroid	Baseline IOP (mmHg)	Steroid-induced glaucoma/day (IOP mmHg)	Antiglaucoma therapy	IOP (mmHg) after antiglaucoma therapy
1	Female	16	ALL	Prednisone	OD14 / OS 14	No	X	X
2	Male	15	nHL-T	Prednisone	OD13 / OS 13	No	X	X
3	Male	6	ALL	Prednisone	OD 14 / OS13	No	X	X
4	Female	7	ALL	Prednisone	OD 14 /OS 14	No	X	X
5	Female	3	ALL	Prednisone	OD 17 / OS15	No	X	X
6	Male	5	ALL	Dexamethasone	OD 15 /OS 15	No	X	X
7	Female	18	ALL	Prednisone	OD 16 /OS 16	No	X	X
8	Male	10	ALL	Dexamethasone	OD 14 /OS 14	Yes /14th OD 42 /OS 42	Yes	OD 12/OS 13
9	Male	13	ALL	Prednisone	OD 14 /OS 13	No	X	X
10	Male	5	ALL	Dexamethasone	OD 12 /OS 15	No	X	X
11	Female	3	ALL	Prednisone	OD 14 /OS 14	Yes / 8th OD 26 /OS 26	Yes	OD 16/OS 16
12	Male	5	ALL	Dexamethasone	OD 16 /OS 17	No	X	X



7. DISCUSSÃO GERAL

A associação entre HO e GC em pacientes pediátricos portadores de neoplasias hematológicas está escassamente contemplada na literatura. Foi feita uma revisão sistemática da literatura, na qual foram encontrados três artigos: dois relatos de casos (PILBEAM et al., 2012; THAM et al., 2004) e uma série de cinco casos (YAMASHITA et al., 2010). Nenhum destes estudos foi realizado de maneira randomizada, multicêntrica e prospectiva.

O primeiro estudo foi apresentado por Tham e colaboradores em 2004 relatando um caso de HO em paciente tratado para LLA, cuja PIO variou de 16 a 17 mmHg antes do uso de GC, até 52 mmHg em OD e 47 mmHg no OE no décimo dia de tratamento. Esse paciente

recebeu doses elevadas de GC sistêmico e, apesar do tratamento com medicações tópicas, só houve retorno para níveis após dois dias de suspensão desta medicação. Após novo ciclo de

tratamento com GC oral (dexametasona) o paciente apresentou o mesmo comportamento da pressão ocular, com o retorno aos níveis básicos somente com a interrupção da dexametasona (THAM et al., 2004). Esse relato de caso exemplifica a real fisiopatologia da HO induzida pelo GC, caracterizada pelo retorno a níveis de pressão ocular normais após suspensão do corticosteróide (ZHANG; CLARK; YORIO, 2005).

Yamashita e colaboradores em 2010 relataram uma série retrospectiva de casos envolvendo crianças de até seis anos de idade portadoras de LLA. Eles foram tratados com

prednisolona, 60 mg/m²/dia na fase de indução da remissão, e dexametasona 6 mg/m²/dia na fase de manutenção. Todos os pacientes tiveram a pressão ocular acima de 21 mmHg e foram tratados com medicações para diminuir níveis pressóricos oculares. No final, após suspensão do GC, nenhum dos pacientes necessitou de medicações para diminuir a PIO. Um deles apresentou atrofia óptica glaucomatosa, diminuição da espessura das fibras nervosas da retina (confirmado pelo OCT), apesar de se ter obtido o controle da PIO. Nesse estudo, os cinco pacientes foram encaminhados para um oftalmologista por causa de seus sintomas oculares (YAMASHITA et al., 2010). Não foi possível indicar a verdadeira prevalência de hipertensão ocular neste grupo, pois os pacientes pediátricos podem ser assintomáticos, apesar de hipertensão ocular grave. A forma em que foi aferida a PIO, por sopro de ar ou por tonometria de não-contato, não tem a previsibilidade da tonometria de contato, resultando em possível superestimação dos valores em crianças (BRESSION-DUMONT, 2009). Este fato pode explicar o achado de hipertensão ocular em todos os pacientes desse estudo. Devido a estes resultados controversos, estudos controlados com medição da pressão ocular por tonometria de aplanção se fazem necessários a fim de garantir diagnósticos mais precisos. Todos os pacientes receberam medicação contra o glaucoma, um achado oposto aos resultados da coorte *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS), que refere como não estatisticamente significativa a possibilidade de glaucoma em crianças após cinco ou mais anos de tratadas para câncer (WHELAN et al., 2010). Possivelmente essa diferença ocorre por superestimação dos valores da PIO, bem como pelas particularidades de amostragem, uma vez que todos os pacientes apresentaram sintomas oculares.

Outro relato de caso foi apresentado por Pilbeam e colaboradores em 2012. Relatou um menino de três anos de idade com diagnóstico de LLA e que no décimo dia de indução com dexametasona 3 mg/m², apresentou fotofobia, irritabilidade, diminuição da acuidade visual e pupilas dilatadas. O exame ocular mostrou acuidade visual em 20/100 e PIO elevada (OD 42 mmHg, OE 40 mmHg). Apesar de o tratamento para o glaucoma, o paciente apresentou cegueira permanente em OD e perda significativa de visão em OE (PILBEAM et al., 2012).

É importante ressaltar que nos estudos citados (PILBEAM et al., 2012; YAMASHITA et al., 2010) não houve aferição da PIO antes do tratamento com GC, o que torna impossível avaliar o aumento real dos níveis pressóricos e qual seria o controle ideal da PIO. A pressão foi aferida antes do tratamento apenas em um artigo publicado (THAM et al., 2004).

Os resultados finais descritos na literatura são divergentes quanto ao controle da PIO. Embora os pacientes descritos por Yamashita e colaboradores (2010) tiveram um bom controle de PIO, houve perda de fibras nervosas da retina em um paciente. No relato de Tham e

colaboradores(2004)o controle da PIOfoi insuficiente para manter-se em níveis adequados durante a terapia de indução. Embora os dados sobre o controle da PIO não tenham sido descritos no estudo, o paciente evoluiu com cegueira permanente no olho direito e perda importante da visão no olho esquerdo,caracterizando o efeito deletério do GC a função visual(PILBEAM et al.,2012).

São apresentados os resultados da primeira investigação com delineamento prospectivo. O diferencial em relação aos estudos anteriores foi a aferição sistemática da PIOantes e após o início do uso de GC

Os pacientes receberam altas doses de GC, conforme protocolos atuais (prednisona, 40 mg/m²/dia ou dexametasona 60mg/m²/dia durante 28 dias, com mais cinco dias de doses decrescentes até a retirada completa durante a fase de indução; durante três ciclos de sete dias durante a fase de consolidação; durante sete ciclos de sete dias na fase de manutenção, resultando em pelo menos 98 dias de utilização de GC durante todo o tratamento(BRANDALISE et al., 2010).A dose de GC é semelhante àdos protocolos utilizados em grupos norte-americanos, europeus e asiáticos (WATANABE A.,2007).

Foram examinados 30 olhos de 15 pacientes (média de idade: 8,4 anos; desvio-padrão: 5,6 anos) no período de estudo, dos quais 13 pacientes com LLA e dois com LnH, todos durante a fase de indução da remissão (28 primeiros dias de tratamento). Nove pacientes fizeram uso de prednisona e seis de dexametasona. Ocorreram três óbitos durante o período (dois na primeira semana e um na terceira semana de tratamento).

Todos os 12 pacientes avaliados até o final da fase de indução da remissão tiveram IOP inferior a 21 mm Hg no D0. Dois pacientes (16,66%) apresentaram hipertensão ocular: um paciente, utilizando dexametasona, apresentou IOP de 42 mm Hg nos dois olhos no D14, e outro, utilizando prednisona, com 26 mm Hg em ambos os olhos no D8. Ambos tiveram controle satisfatório da PIO. Nenhum paciente apresentava hipertensão ocular após D28, quando o GC foi suspenso. Houve diferença estatisticamente significativa nas medidas de PIO entre D0-D8 e D0- D14. Não houve diferença entre D8-D14 e D0-D28.

O presente estudo observou que durante a fase de indução da remissão do tratamento de LLA e LnH, quando se utiliza doses elevadas de GC, houve aumento significativo da PIO em relação aos valores anteriores ao início do tratamento. Em 2/12 pacientes (16,66%) os valores obtidos podem ser elevados o suficiente para desenvolver neuropatia óptica glaucomatosa e eventualmente cegueira.

Em relação às publicações prévias de Yamashita e colaboradores(2010) e Pilbeame colaboradores (2012), o presente estudo acrescenta a aferição de PIO antes do início do

tratamento(D0), única maneira de afirmar se houve aumento estatisticamente significativo da PIO entre D0-D8 e D0-D14, com níveis compatíveis com hipertensão ocular em 16,66% dos pacientes, avaliados em comparação ao próprio paciente antes de iniciar o uso do GC(todos com PIO abaixo de 21 mm Hg).

Os resultados obtidos divergem dos encontrados previamente na literatura, que variaram desde a ausência de risco para glaucoma (WHELAN et al., 2010)até uma série de casos na qual todos os pacientes apresentaram hipertensão ocular(YAMASHITA et al., 2010). Nessa série de casos (YAMASHITA et al., 2010)foram avaliados cinco pacientes já em tratamento com altas doses de GC, todos com sintomas oculares, nos quais em todos foi identificada hipertensão ocular. A PIO foi aferida por tonometria de não-contato (Topcon CT-80), feita por sopro de ar, método não recomendado na literatura por superestimar os valores de IOP em crianças (BRESSION-DUMONT, 2009). Por outro lado, crianças frequentemente são assintomáticas mesmo com valores perigosamente elevados de PIO, de forma que possíveis vieses de seleção e de acurácia podem explicar o achado de hipertensão ocular em todos os pacientes daquele estudo(YAMASHITA et al., 2010).

No presente estudo não houve diferença significativa nos valores de IOP entre os D0-D28, quando ocorre a suspensão do GC, achado também referido em outros estudos (THAM et al., 2004a; YAMASHITA et al., 2010). A posterior normalização da IOP não elimina o risco de lesão nervosa glaucomatosa naqueles que tiveram hipertensão ocular não tratada, lesão essa que pode evoluir para cegueira(YAMASHITA et al., 2010).Essa ausência de diferença entre D0-D28 também pode ser explicado pelo uso de medicações para diminuir a PIO introduzida assim que a HO foi diagnosticada.

O risco de lesão nervosa glaucomatosa está diretamente relacionado ao nível da IOP e ao tempo em que a mesma se mantém elevada (KASS et al., 2002; MIGLIOR et al., 2002). Um paciente apresentou níveis pressóricos de IOP extremamente elevados (42 mm Hg), com redução satisfatória logo após o início do tratamento, o que permite prever evolução favorável no longo prazo, a ser confirmada por exames futuros.

Também foi realizada análise incluindo os três pacientes que faleceram até o vigésimooitavo dia de tratamento.Os dados foram apresentados com intervalos de média. Análise de dados por meio do teste deKruskal-Wallis revelou diferenças estatisticamente significativas na pressão intra-ocular durante o uso de GC ($p < 0,001$). Foi realizado pós teste de Dunn para comparação múltipla, que apontou diferença estatisticamente significativa para D0 vs D8 e D0 vs D14 ($p < 0,05$).Os resultados foram similares nas duas formas de análise,

tanto com a exclusão quanto com a manutenção dos três pacientes falecidos durante a coleta dos dados.

A administração de GC pode aumentar a pressão ocular em 30-40% na população geral e acarretar PIO acima de 31 mm Hg ou 15 mm Hg além do valor de base entre 4-6% dos casos (ZHANG; CLARK; YORIO, 2005). Observou-se que 2 pacientes (16,67%) com HO e 1 (8,34%) com alta responsividade, diferença estatística que pode ser explicada ainda pelo pequeno número de pacientes no presente estudo. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados, nos quais ocorreram HO silenciosa, as quais assumem um maior potencial de morbidade ocular e consequentemente risco de cegueira irreversível.

8. CONCLUSÃO

Os pacientes estudados são jovens, com elevada expectativa de vida, pouca ou nenhuma comorbidade, e possuem doenças oncológicas com elevado potencial de cura.

A possibilidade de hipertensão ocular silenciosa, com o consequente risco de cegueira irreversível, indica a necessidade de se avaliar a introdução de um protocolo de aferição da PIO em pacientes jovens diagnosticados para LLA e LnH, incluindo exames semanais, ao menos até a retirada do GC. A necessidade e periodicidade de aferir-se a PIO após a fase de indução da remissão deve ser avaliada a partir do seguimento periódico dos pacientes até o término da quimioterapia.

8.1 CONCLUSÃO DOS ARTIGOS

ARTIGO 1 - Steroid-Induced Ocular Hypertensive Response in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma: Systematic Review.

Objetivo específico 1- Descrever a produção científica nacional e internacional em forma de Revisão Sistemática

Conclusão:

- a) Poucos estudos específicos sobre o assunto descritos na literatura , limitando-se a dois relatos de casos e outra série de cinco pacientes.
- b) Faz-se necessária a realização de estudos controlados, com medidas da pressão ocular e função visual antes do início do corticóide, bem como de medidas seriadas padronizadas durante e após o tratamento

ARTIGO 2 -Steroid-Induced Ocular Hypertensive Response in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma.

Objetivo específico 2- Identificar em forma de estudo descritivo e prospectivo a possibilidade de ocorrer hipertensão ocular em pacientes com LLA e LnH, tratados com glicocorticoides.

Conclusão:

- a) A amostra estudada revela possibilidade de ocorrer hipertensão ocular em crianças e adolescentes portadores de LLA e LnH tratados com GC.
- b) Os níveis pressóricos oculares podem atingir níveis compatíveis para perda de fibras nervosas retinianas que em casos extremos poderá levar a casos de cegueira
- c) Estudos controlados futuros poderão correlacionar se os episódios de hipertensão ocular durante o tratamento prejudicará a função visual
- d) A introdução de um protocolo de aferição de PIO faz-se necessário, devido a possibilidade de hipertensão ocular silenciosa, com o consequente risco de cegueira irreversível.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHIKARY, H. P.; SELLS, R. A.; BASU, P. K. Ocular complications of systemic steroid after renal transplantation and their association with HLA. **The British journal of ophthalmology**, v. 66, n. 5, p. 290–291, 1 maio 1982.

ALEXANDER, D. D.; MINK, P. J.; ADAMI, H. O. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature - Alexander - 2007 - **International Journal of Cancer - Wiley Online Library**. \ldots journal of cancer, 2007.

ALONSO, R. S. et al. Glaucoma anterior chamber morphometry based on optical Scheimpflug images. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 73, n. 6, p. 497–500, 2010.

APONTE, E. P.; DIEHL, N.; MOHNEY, B. G. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. **Archives of ophthalmology**, v. 128, n. 4, p. 478–482, 2010.

ARMALY, M. F. Dexamethasone ocular hypertension and eosinopenia, and glucose tolerance test. **Archives of ophthalmology**, v. 78, n. 2, p. 193–197, 1967.

ARMALY, M. F.; BECKER, B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. **Federation proceedings**, v. 24, n. 6, p. 1274–1278, 1 nov. 1965.

BERBIS, J. et al. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort). **International journal of epidemiology**, p. dyu031, 17 mar. 2014.

BRANDALISE, S. R. 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**, v. 28, n. 11, p. 1911–1918, 10 abr. 2010.

BRESSON-DUMONT, H. [Intraocular pressure measurement in children]. **Journal Français d'Ophthalmologie**, v. 32, n. 3, p. 176–181, 1 mar. 2009.

BRITO, P.; SILVA, S.; COTTA, J. Severe ocular hypertension secondary to steroid treatment in a child with nephrotic syndrome. **Clin Ophthalmol.**, vol.6, p. 1675-1679, 2012.

CANCELA, C. S. P. et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in

children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 34, n. 6, p. 436–441, 2012.

CLARK, A. F. et al. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 36, n. 2, p. 478–489, 1995.

CLARK, A. F.; WORDINGER, R. J. The role of steroids in outflow resistance. **Experimental eye research**, v. 88, n. 4, p. 752–759, 2009.

DADA, T. et al. Corneal topographic response to intraocular pressure reduction in patients with vernal keratoconjunctivitis and steroid-induced glaucoma. **Eye (London, England)**, v. 21, n. 2, p. 158–163, 2007.

DANIAS, J. et al. Gene expression changes in steroid-induced IOP elevation in bovine trabecular meshwork. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 52, n. 12, p. 8636–8645, 2011.

FUJITA, N. et al. Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. **Leukemia & Lymphoma**, v. 52, n. 2, p. 223–229, 1 fev. 2011.

GOLDBERG, J. D. et al. Long-term survival in patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. **Leukemia & Lymphoma**, v. 53, n. 6, p. 1124–1129, jun. 2012.

HENNIS, A. et al. Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. **Ophthalmology**, v. 110, n. 5, p. 908–914, 2003.

HONG, S. S. et al. [Late effects, social adjustment, and quality of life in adolescent survivors of childhood leukemia]. **Journal of Korean Academy of Nursing**, v. 44, n. 1, p. 55–63, fev. 2014.

HOVLAND, K. R.; ELLIS, P. P. Ocular changes in renal transplant patients. **American journal of ophthalmology**, v. 63, n. 2, p. 283–289, 1 fev. 1967.

IMAI, K. et al. Metabolic syndrome as a risk factor for high-ocular tension. **International journal of obesity (2005)**, v. 34, n. 7, p. 1209–1217, 2010.

KASS, M. A. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. **Archives of ophthalmology**, v. 120, n. 6, p. 701–730, 1 jun. 2002.

LEE, P. F. The influence of systemic steroid therapy on the intraocular pressure. **American journal of ophthalmology**, v. 46, n. 3 Part 1, p. 328–331, set. 1958.

McLean J.M. Use of ACTH and cortisone. **Trans Am Ophthamol Soc**, vol.48, p. 293-296, 1950

MERTENS, A. C. et al. Health and well-being in adolescent survivors of early childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Psycho-oncology**, v. 23, n. 3, p. 266–275, mar. 2014.

MIGLIOR, S. et al. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. **Ophthalmology**, v. 109, n. 9, p. 1612–1621, 2002.

NG, P. C. et al. Transient increase in intraocular pressure during a dose-tapering regime of systemic dexamethasone in preterm infants. **Ophthalmology**, v.115(5), p. e7-e14, 2008.

PFEFFER, B. A.; DEWITT, C. A.; SALVADOR-SILVA, M. Reduced myocilin expression in cultured monkey trabecular meshwork cells induced by a selective glucocorticoid receptor agonist: comparison with steroids. **Investigative ophthalmology & visual science**, vol.51, n.1, p. 437-446, 2010.

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. Pediatr Blood Cancer**; 58:1014-1097,2012.

POMORSKA, M. et al. Application of optical coherence tomography in glaucoma suspect eyes. **Clinical & experimental optometry : journal of the Australian Optometrical Association**, v. 95, n. 1, p. 78–88, 2012.

Q ASHTON ACTON, P. Advances in Ocular Hypertension Research and Treatment: 2011 Edition, **Scholarly Brief, Atlanta, Georgia: Edition, Scholarly Brief**, p68-69, 2011.

RAZEGHINEJAD, M. R.; KATZ, L. J. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. **Ophthalmic research**, v. 47, n. 2, p. 66–80, 2012.

REBHOLZ, C. E. et al. Health care use of long-term survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 31, p. 4181–4188, 2011.

SCHWARTZ, B. 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 : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 18, n. 2, p. 133–139, 2002.

SPAETH, G. L.; DE BARROS, D.; FUDEMBERG, S. J. Visual loss caused by corticosteroid-induced glaucoma: how to avoid it. **Retina**, 2009.

STAMER, W. D. et al. Unique response profile of trabecular meshwork cells to the novel selective glucocorticoid receptor agonist, GW870086X. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 3, p. 2100–2107, mar. 2013.

THAM, C. C. Y. et al. Intraocular pressure profile of a child on a systemic corticosteroid. **American journal of ophthalmology**, v. 137, n. 1, p. 198–201, 2004.

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, 1 jan. 1992.

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

WATANABE, A. Recent advance in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Gan to Kagaku Ryoho**, v. 34, p. 150–155, 2007

WHELAN, K. F. et al. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. **Pediatric blood & cancer**, v. 54, n. 1, p. 103–109, jan. 2010.

YAMASHITA, T. et al. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: a possible complication. **Journal of glaucoma**, v. 19, n. 3, p. 188–190, mar. 2010.

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, 1 mar. 2009.

YOUNG, J. L. et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. **Cancer**, 1986.

ZHANG, X. et al. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. **Experimental eye research**, v. 84, n. 2, p. 275–284, fev. 2007.

ZHANG, X.; CLARK, A. F.; YORIO, T. Regulation of glucocorticoid responsiveness in glaucomatous trabecular meshwork cells by glucocorticoid receptor-beta. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 46, n. 12, p. 4607–4616, dez. 2005.

10. ANEXO

Hospital Universitário / Universidade Federal de Sergipe

Parecer consubstanciado do CEP

Dados do projeto de pesquisa título da pesquisa: comportamento da pressão ocular em pacientes pediátricos

Tratados para leucemia linfoblástica aguda e linfoma não hodgkin pesquisador: Cristiano MENDonça

Área temática: versão: 1 caae: 13317113.0.0000.5546 instituição proponente: fundacao universidade federal de sergipe patrocinador principal: financiamento próprio

Dados do parecer número do parecer: 214.759

Data da relatoria: 01/03/2013

Apresentação do projeto:

Trata-se de estudo de pesquisa do tipo descritivo, observacional, longitudinal a ser realizado em crianças e adolescentes, ambos os sexos, na faixa etária entre 05 e 18 anos de idade, com diagnóstico de lla e lnh, matriculados no centro de oncologia de sergipe dr. Oswaldo leite como tratamento inicial. A inclusão se dará por confirmação cito-histopatológica do diagnóstico e consentimento do responsável. A amostra será de 50 pacientes por um periodo de 12 meses de coleta. Apresenta critérios de inclusão e critérios de exclusão.

Os dados obtidos serão armazenados em banco de dados padronizado. Os descritivos serão expressos em medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana). As comparações entre os grupos serão feitas pelos testes de proporções (qui-quadrado ou exato de fisher) e de testes de médias (anova, teste t para amostras independentes ou Pareadas) e análise multivariada para $p > 0,05$.

Objetivo da pesquisa:

Objetivo primário: avaliar o comportamento da pressão intraocular em pacientes pediátricos portadores de neoplasias linfoproliferativas agudas tratados com glicocorticóides, nas

diferentes fases do protocolo terapêutico. objetivo secundário: associar os achados com variáveis metabólicas relacionadas ao uso de glicocorticoides. Identificar eventuais interferências sobre a função visual.

Endereço: rua cláudio batista s/no bairro: sanatório

Cep: 49.060-110 e-mail: cephu@ufs.br

Uf: se município: telefone: (79)2105-1805

Aracaju

Avaliação dos riscos e benefícios:

Os riscos foram considerados desprezíveis pelos pesquisadores, limitado ao desconforto da aplicação de colírio anestésico associado ao corante de fluoresceína. Considerado risco mínimo de infecção, semelhante a da instilação ocular de qualquer medicamento benefícios: diagnosticar e evitar quaisquer alterações visuais consequente a hiperetensão ocular secundária ao tratamento para leucemia linfoblástica aguda e linfoma não hodgkin

Comentários e considerações sobre a pesquisa:

O projeto de pesquisa apresenta delineamento adequado com base na literatura científica. Método, contempla o desenho de estudo em todos os seus aspectos, local de estudo, seleção da amostra, critérios de inclusão e exclusão, procedimentos da coleta de dados e seus respectivos instrumentos e, a análise estatística.

Cronograma adequado ao estudo. Orçamento, planilha identifica os custos da pesquisa e declara ser de responsabilidade dos pesquisadores apesar de seu custo bastante expressivo (R\$ 37.705,00), assim descrito: o grupo de pesquisa já possui os equipamentos pentacam e tomógrafo de coerência óptica, sendo os exames realizados sem custo adicional. Os exames de glicemia fazem parte do protocolo de tratamento e são custeados pelo SUS. O material de consumo será custeado pelos pesquisadores.

Considerações sobre os termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: preenchimento adequado pelo pesquisador e pela instituição proponente

núcleo de pós-graduação em medicina. autorização do centro de oncologia de sergipe dr. Osvaldo leite do hospital de urgências de sergipe, datada e assinada pelo responsável

Tcle atende o que determina a res 196/96/cns: linguagem clara com as informações pertinentes, objetivos, riscos e benefícios, direito de desistir da participação sem prejuízo ao tratamento, o sigilo, o caráter de confiabilidade estão assegurados, contatos dos pesquisadores.

Recomendações:

Sugiro correção no TCLE identificar local para assinatura do responsável ou representante legal

Conclusões ou pendências e lista de inadequações:

Tcle identificar local para assinatura do responsável ou representante legal

Situação do parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da conep:

Não

Endereço: rua cláudio batista s/no bairro: sanatório

Cep: 49.060-110 e-mail: cephu@ufs.br

Uf: se município: telefone: (79)2105-1805

Aracaju

12. APÊNDICE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado(a) Sr(a) _____

Meu nome é Cristiano de Queiroz Mendonça, sou Médico Oftalmologista, aluno do mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, tendo como orientadora no projeto de pesquisa a Professora Doutora Rosana Cipolotti.

Em virtude de poucos estudos sobre as alterações oftalmológicas e a alta prevalência dessa patologia no Brasil, fica evidente a necessidade de novas pesquisas para melhoria da qualidade de vida destes pacientes.

Assim, através deste documento, estou solicitando ao Sr (a) a liberação dos resultados dos exames que estão nos prontuários regularmente cadastrados no Ambulatório de Oncologia Pediátrica, bem como a solicitação para a realização de exame de medida da pressão intra ocular por método não invasivo de Tonometria de Aplanção, com instilação de gotas de colírio com efeito anestésico e corante de Fluoresceína. A curvatura e elevação corneana por imagem obtida pelo aparelho Pentacam HR e a análise das fibras nervosas retinianas por aparelho de Tomógrafo de Coerência Óptica, sem contato direto ocular e posterior análise em programas específicos dos aparelhos. Garantindo-se que não haverá qualquer identificação do nome do (a) paciente, afirmo desde já, que se trata de um trabalho de pesquisa e como tal, a sua participação é voluntária, estando garantido o seu direito ao tratamento em qualquer situação. Além disso, mesmo concordando, o (a) senhor (a) pode desistir a qualquer momento, sem prejuízo para o tratamento.

Em caso de dúvida, entre em contato imediatamente conosco, nos ambulatórios onde costuma ser atendido, ou por um dos telefones anotados abaixo. Muito obrigado.

Responsável: _____

Dr Cristiano de Queiroz Mendonça Tel: 81019901

Mestrando

Dr^a Rosana Cipolotti Tel: 99811238

Orientadora

Data: _____