

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL

ALESSANDRA FONSECA GRAÇA DA SILVA

**ALTERAÇÕES OCULARES EM CRIANÇAS COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO JUVENIL EM USO DE HIDROXICLOROQUINA**

RIO DE JANEIRO
2025

ALESSANDRA FONSECA GRAÇA DA SILVA

**ALTERAÇÕES OCULARES EM CRIANÇAS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
JUVENIL EM USO DE HIDROXICLOROQUINA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-infantil, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Materno-infantil.

Orientadores: Prof. Dr. Flavio Sztajnbok.

Prof^a. Dra. Adriana Rodrigues Fonseca.

Prof^a. Dra. Julia Dutra Rossetto.

RIO DE JANEIRO

2025

CIP - Catalogação na Publicação

S586a

Silva, Alessandra Fonseca Graça da
Alterações Oculares em crianças com Lupus
Eritematoso Sistêmico Juvenil em uso de
Hidroxicloroquina / Alessandra Fonseca Graça da
Silva. -- Rio de Janeiro, 2025.
91 f.

Orientadora: Flavio Sztajnbok.
Coorientador: Adriana Rodrigues Fonseca.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Puericultura e
Pediatria Martagão Gesteira, Programa de Pós
Graduação em Saúde Materno-Infantil, 2025.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Doenças
Oftalmológicas. 3. Hidroxicloroquina. 4. Estudos
Observacionais. 5. Crianças e Adolescentes. I.
Sztajnbok, Flavio, orient. II. Fonseca, Adriana
Rodrigues, coorient. III. Título.

ALESSANDRA FONSECA GRAÇA DA SILVA

ALTERAÇÕES OCULARES EM CRIANÇAS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
JUVENIL EM USO DE HIDROXICLOROQUINA

Dissertação de mestrado submetida ao programa de pós-graduação em Saúde Materno Infantil do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em saúde materno-infantil.

Aprovada em: 21 de agosto de 2025.

Orientador, Prof. Dr. Flavio Sztajnbok (IPPMG/UFRJ)

Orientadora, Profa. Dra. Adriana Rodrigues Fonseca (IPPMG/UFRJ)

Orientadora, Dra. Julia Dutra Rossetto (IPPMG/UFRJ)

Presidente, Dra. Mariana Tschoepke Aires (IPPMG/UFRJ)

Banca Examinadora Dra. Katia Lino Baptista (HUAP/UFF)

Banca Examinadora Dra. Luiza Maceira de Almeida Neves (HUPE/UERJ)

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, meus amores para todo o sempre, que sempre serão os primeiros em tudo na minha vida. A minha mãe, que me deu sua vida de carinho e dedicação. A minha avó, presente em todos os momentos importantes da minha vida, exemplo de força e resiliência. A meu pai, que mesmo não estando entre nós, é o meu exemplo para tudo, e vive em mim como se nunca tivesse partido.

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadoras, Prof. Dra. Adriana Fonseca e Dra. Júlia Rossetto e ao Dr. Luiz Roisman que me ajudaram nesta empreitada.

À Ana Maria, que me acolhia nos momentos de cansaço, dúvidas e até desespero!

Aos membros da comissão examinadora, Dra. Mariana Tschoepke Aires, Dra. Katia Lino Baptista, Dra. Luiza Maceira de Almeida Neves pela revisão crítica e minuciosa deste estudo.

A alguém que é mais que um professor e orientador, é um amigo que fiz para vida, um mestre e um exemplo de profissional e de ser humano que caminha ao meu lado na minha profissão: Prof. Dr. Flávio Sztajnbok. Obrigado por tudo o tempo todo!

“Tenho amigos que não sabem o quanto são meus amigos. Não percebem o amor que lhes devoto e a absoluta necessidade que tenho deles.”

Vinícius de Moraes

EPÍGRAFE

“Amor é um marco eterno, dominante,
Que encara a tempestade com bravura;...
Amor não se transforma de hora em hora,
Antes se afirma para a eternidade.”
William Shakespeare

“A missão do meu pai já foi cumprida
Vou cumprir a missão que Deus me deu
Se meu pai foi o espelho em minha vida
Quero ser pro meu filho o espelho seu”
João Nogueira

ALTERAÇÕES OCULARES EM CRIANÇAS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL EM USO DE HIDROXICLOROQUINA

RESUMO

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é caracterizada por sintomas sistêmicos e envolvimento multiorgânico. As manifestações oftalmológicas do LESJ envolvem múltiplas estruturas oculares, sendo a maculopatia induzida por hidroxicloroquina (HCQ) e a doença do olho seco (DED) complicações que podem ter como sinais ou sintomas o desconforto, distúrbios visuais, danos à superfície ocular e a mácula, levando a cegueira.

OBJETIVOS: Descrever os achados oculares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) acompanhados em um centro especializado em Reumatologia Pediátrica, além de avaliar associações entre achados clínicos, laboratoriais e oftalmológicos, com foco na toxicidade retiniana secundária ao uso de hidroxicloroquina (HCQ) e na doença do olho seco (DED).

MÉTODOS: Estudo descritivo, retrospectivo, transversal, envolvendo crianças e adolescentes classificados como LESJ de acordo com os critérios SLICC. Foram coletadas informações dos prontuários, através de um instrumento padronizado de coleta de dados. Realizado exame oftalmológico completo incluindo avaliação lacrimal, tomografia de coerência óptica (SD-OCT) e Near Infrared (NIR). Os resultados foram descritos usando média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil (de acordo com a distribuição de dados avaliada por testes de normalidade) para variáveis quantitativas/contínuas e frequência absoluta e percentual para variáveis qualitativas/categóricas. A regressão logística binária foi adotada para avaliar as associações entre achados clínicos, laboratoriais e oftalmológicos com o NIR e doença do olho seco.

RESULTADOS: Foram incluídos 46 pacientes, maioria do sexo feminino (39 - 84,8%) e afro-latino-americanos (43 - 93,5%), mediana de idade ao diagnóstico de 10 anos (6-18 anos, IQR 3), e mediana de duração da doença de 38,5 meses (2-112, IQR 32). A mediana do escore de atividade de doença pelo SLEDAI (*systemic lupus erythematosus disease activity index*) foi 2 (0-16, IQR 5). A dose cumulativa média de HCQ foi 250 g (6g - 709,20g; DP 184,13), usada por uma mediana de tempo de 2 anos (0-9, IQR 4). As manifestações clínicas mais frequentes foram artrite, nefrite e lúpus cutâneo agudo/subagudo. O anticorpo antinuclear (ANA) foi reagente em 44 pacientes (95,7%), anti-dsDNA em 22 (47,8%), 24 (52,2%) anti-SSA e/ou anti-SSB positivos. Não foram encontradas alterações na SD-OCT relacionadas ao uso de HCQ. O Near InfraRed apresentou hiperreflectividade em 65,63% da população estudada. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com Near InfraRed alterado e aqueles sem alteração, no que diz respeito à dose cumulativa e tempo de uso de HCQ, bem como com achados clínicos e laboratoriais e tratamento. Somente uma associação significativa foi encontrada entre DED e o uso de micofenolato mofetil ($p = 0,041$). Nenhuma correlação foi observada entre DED e achados clínicos, laboratoriais e outros medicamentos.

CONCLUSÃO: A prevalência de DED assintomática é relevante na população estudada, sugerindo a importância da investigação ativa de olho seco em crianças com LESJ. A população estudada não apresentou alterações retinianas tomográficas e as alterações descritas no Near INFRARED, podem sugerir que este exame deva ser explorado na avaliação de toxicidade retiniana pelo uso crônico da HCQ.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico juvenil. Hidroxicloroquina. Toxicidade. Tomografia de coerência óptica. InfraRed. Doença do olho seco.

OCULAR CHANGES IN CHILDREN WITH JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS USING HYDROXYCHLOROQUINE

ABSTRACT

INTRODUCTION: Juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) is characterized by systemic symptoms and multiorgan involvement. The ophthalmological manifestations of JSLE involve multiple ocular structures. The hydroxychloroquine (HCQ)-induced maculopathy and dry eye disease (DED) are complications that may present signs or symptoms such as discomfort, visual disturbances, damage to the ocular surface and macula, leading to blindness. **OBJECTIVES:** This cross-sectional study aims to describe the ocular findings in patients with juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) followed at a tertiary care referral center in Brazil, in addition to evaluating associations between clinical, laboratory, and ophthalmological findings, with a focus on retinal toxicity secondary to the use of hydroxychloroquine (HCQ) and dry eye disease (DED). **METHODS:** This was a descriptive, retrospective, cross-sectional study involving children and adolescents classified as JSLE according to the SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) criteria. Information was collected from medical records using a standardized data collection instrument. A complete ophthalmological examination, including tear evaluation, optical coherence tomography (SD-OCT), and near-infrared imaging (NIR), was performed. The results were described using mean and standard deviation or median and interquartile range (according to the data distribution assessed by normality tests) for quantitative/continuous variables and absolute frequency and percentage for qualitative/categorical variables. Binary logistic regression was used to assess the associations between clinical, laboratory, and ophthalmological findings with NIR and DED. **RESULTS:** Forty-six patients were included, majority were female (39 - 84.8%) and African-Latin-American (43 - 93.5%), with a median age at diagnosis of 10 years (6-18 years, IQR 3), and median disease duration of 38.5 months (2-112, IQR 32). The median SLEDAI disease activity score was 2 (0-16, IQR 5). The median cumulative HCQ dose was 250 g (6g - 709.20g; SD 184.13), used for a median time of 2 years (0-9, IQR 4). The most frequent clinical manifestations were arthritis, nephritis, and acute/subacute cutaneous lupus. ANA was reactive in 44 patients (95.7%), anti-dsDNA in 22 (47.8%), 24 (52.2%) anti-SSA and/or anti-SSB positive. No changes were found in SD-OCT related to the use of HCQ. Near InfraRed showed hyperreflectivity in 65.63% of the studied population. There was no statistically significant difference between patients with altered Near Infrared and those without changes regarding the cumulative dose and duration of HCQ use, as well as with clinical and laboratory findings and treatment. Only a significant association was found between DED and the use of mycophenolate mofetil ($p = 0.041$). No correlation was observed between DED and clinical, laboratory findings, or other medications. **CONCLUSION:** The prevalence of asymptomatic DED is significant in the study population, suggesting the importance of active investigation of dry eye disease in children with JSLE. The study population did not present retinal SD-OCT changes, and those described in the Near Infrared may suggest that this exam should be explored in the evaluation of retinal toxicity due to chronic HCQ use.

Keywords: Juvenile systemic lupus erythematosus. Hydroxychloroquine. Toxicity. Optical coherence tomography. Infrared. Dry eye disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Angiofluoresceinografia em paciente com lesão em olho de boi.....	20
Figura 2: Classificação de olho seco.....	27
Figura 3: Critérios de classificação sSS.....	28
Figura 4: Critérios JDES para olho seco.....	28
Figura 5 Representação esquemática da segmentação macular na OCT.....	29
Figura 6: Imagem no Near Infrared (NIR) com cicatriz de coriorretinite.....	35
Figura 7: NIR com hiperreflectividade em halo.....	36
Tabela 1. Características gerais dos pacientes com LESJ incluídos no estudo.....	32
Tabela 2. Achados clínicos e laboratoriais nos pacientes com LESJ incluídos no estudo..	33
Tabela 3. Hidroxicloroquina (HCQ) nos pacientes com LESJ incluídos no estudo.....	33
Tabela 4. Tratamento medicamentoso adotado nos pacientes com LESJ incluídos no estudo.....	34
Tabela 5. Sintomas e achados no exame oftalmológico dos pacientes com LESJ incluídos no estudo.....	34
Tabela 6. Volume retiniano por setorização x SLICC ACR DI.....	35
Tabela 7. Comparação entre os grupos de pacientes com LESJ com NearInfraRed alterado e com NearInfraRed normal.....	36
Tabela 8. Comparação entre os grupos de pacientes com doença do olho seco versus sem doença do olho seco, de acordo com os critérios JDES definitivo.....	38
Tabela 9. Comparação entre os grupos de pacientes com doença do olho seco versus sem doença do olho seco, de acordo com os critérios de olho seco para Síndrome de Sjögren.....	39
Tabela 10. Comparação entre a fluoresceína alterada e os critérios de olho seco.....	41

LISTA DE SIGLAS E DE ABREVIATURAS

AAO - Academia Americana de Oftalmologia (do inglês, *American Academy Of Ophthalmology*).

ACR - Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, *American College of Rheumatology*).

ANA - anticorpos antinucleares (do inglês *antinuclear antibodies*).

AV - Acuidade visual.

BMA - Biomicroscopia Anterior.

BUT - Teste de Ruptura Lacrimal (do inglês, *Break Up Time*).

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa.

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

DED - doença do olho seco (do inglês *dry eye disease*).

EPR - epitélio pigmentar da retina.

EULAR - *European League Against Rheumatism*.

FO - Fundo de olho.

HCQ - Hidroxicloroquina.

IQR - Intervalo Interquartil (do inglês *Interquartile Range*).

IS-OS - Linha que separa o segmento interno e externo dos fotorreceptores.

IPPMG - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira.

JDES – Sociedade Japonesa de Olho Seco (do inglês *Japanese Dry Eye Society*).

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico.

LESJ - Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil.

MAIA - Avaliação da Integridade Macular.

MfERG - eletrorretinografia multifocal (do inglês *multifocal electroretinography*).

NIR - do inglês *Near InfraRed*.

OCT - Tomografia de coerência óptica (do inglês, *optical coherence tomography*).

OMS - Organização Mundial de Saúde.

SAM - Síndrome de ativação macrofágica.

sSS - síndrome de Sjogren.

SD-OCT - Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (do inglês, *spectral-domain optical coherence tomography*).

SLEDAI - *Systemic Lupus Disease Activity Index*.

SLICC - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

SLICC-DI – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index*.

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*.

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

vBs – escore *van Bijsterveld*.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DE LITERATURA	15
Definição	15
Critérios de classificação	15
Alterações oculares no LES	15
Hidroxicloroquina e toxicidade ocular	17
Justificativa	22
Objetivos	22
Objetivo principal	22
Objetivos secundários	23
PACIENTES E MÉTODOS	24
Tipo de estudo	24
Local do estudo	24
População	24
Critérios de inclusão	24
Critérios de exclusão	24
Variáveis do estudo	25
Coleta e armazenamento de dados	26
Procedimento de estudo	26
Avaliação oftalmológica	27
ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
Questões éticas	30
RESULTADOS	32
DISCUSSÃO	42
LIMITAÇÕES	44
CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
APÊNDICE A - ARTIGO SUBMETIDO – para revista Lupus em 28 de fevereiro de 2025 ..	51
APÊNDICE B - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 2012 (SLICC)	66
APÊNDICE C - ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 2000 (SLEDAI-2K)	67
APÊNDICE D - ÍNDICE DE DANOS PERMANENTES ATRAVÉS DE SLICC/ACR-DI ..	68
APÊNDICE E – GRÁFICOS IMC POR IDADE OMS	69
ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	70
ANEXO B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	80
Medicações suspensas	82
Hidroxicloroquina	84
ANEXO C – TERMOS DE CONSENTIMENTO E ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	86
ANEXO D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	88
ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – V2 31/08/202189	
ANEXO F - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – V2 31/08/21 ..	91

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), doença autoimune diagnosticada até os 18 anos, é caracterizada por sintomas sistêmicos e envolvimento multiorgânico, sendo cada vez mais estudada, com melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatogênicos, levando a uma precocidade diagnóstica (atualmente prevalência de 1: 1.000). Afeta predominantemente o sexo feminino (5:1), principalmente em populações não-brancas (Silva; Avcin, 2012; Silva et al., 2016; Dave et al., 2020).

As manifestações oftalmológicas do LESJ envolvem múltiplas estruturas oculares, sendo a maculopatia induzida por hidroxicloroquina particularmente preocupante devido à sua natureza progressiva e irreversível. Estudos demonstraram que o dano macular pode continuar a progredir mesmo após a descontinuação da terapia, destacando a importância da detecção precoce para prevenir a perda permanente da visão (Lacava, 2010; Falcone; Paolini; Lou, 1993).

Técnicas avançadas de imagem, como a Tomografia de Coerência Óptica de Domínio Espectral (SD-OCT), são consideradas o padrão ouro para detectar sinais precoces de toxicidade⁷. As diretrizes atuais da Academia Americana de Oftalmologia, projetadas para adultos, recomendam triagem anual para pacientes com maior risco de retinopatia desde o início da terapia, enquanto aqueles sem fatores de risco começam após cinco anos⁸. No entanto, a aplicabilidade dessas recomendações em populações pediátricas permanece pouco explorada e requer validação adicional para abordar os desafios únicos do gerenciamento do uso de hidroxicloroquina em crianças (Petri et al., 2012; Marmor et al., 2016).

A doença do olho seco (DED) é outra complicação ocular prevalente no LES, definida como uma doença multifatorial do filme lacrimal e da superfície ocular, levando a sintomas de desconforto, distúrbios visuais e potenciais danos à superfície ocular (Lemp, 1998; Shimazaki, 2018). Em adultos com LES, a ceratoconjuntivite seca, definida como a presença de sintomas mais dois testes lacrimais anormais, foi relatada como comum, geralmente associada à síndrome de Sjögren secundária (sSS) (Coursey; de Paiva, 2014; Palejwala; Walia; Yeh, 2013). No entanto, algumas evidências sugerem que o próprio LES pode ser um preditor mais forte de DED do que a sSS (Read, 2004).

Estudos históricos relataram a prevalência de DED em até um terço dos pacientes adultos com LES, com estudos mais recentes estimando uma prevalência menor de 12,4. No JSLE, a frequência de DED pode ser maior; no entanto, dados robustos em populações

pediátricas permanecem escassos. Até o momento, apenas um estudo relatou que 40% dos pacientes com LESJ apresentam sinais de DED com base nos resultados do teste de Schirmer (Preble; Silpa-archa; Foster, 2015; Gawdat et al., 2018).

Os critérios diagnósticos para DED, incluindo tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT), coloração com fluoresceína, coloração com verde de lissamina e anormalidades no teste de Schirmer, foram validados principalmente em populações adultas. As diretrizes da *Japanese Dry Eye Society* (JDES) e do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) ou síndrome de Sjögren são comumente empregadas, mas podem não ser totalmente aplicáveis a crianças (Shimazaki, 2018; Shiboski et al., 2016). Soma-se à falta de critério, a dificuldade do exame de superfície na população pediátrica por exigir colaboração com testes desconfortáveis (teste de Schirmer) e com a instilação de colírios (fluoresceína e lissamina verde).

Este estudo visa abordar essas lacunas ao descrever os achados oculares em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) acompanhados em um centro especializado em Reumatologia Pediátrica, além de avaliar associações entre achados clínicos, laboratoriais e oftalmológicos, com foco na doença do olho seco (DED) e toxicidade retiniana secundária ao uso de hidroxicloroquina (HCQ).

REVISÃO DE LITERATURA

Definição

O LES é uma doença inflamatória sistêmica, crônica, de origem autoimune, cujos sintomas podem evoluir de forma rápida ou lenta e progressiva. Como uma doença sistêmica, vários são os órgãos que podem ser acometidos, da pele ao sistema nervoso central, sistema cardiovascular e pulmonar (Silva; Avcin, 2012; Silva et al., 2016; Petri et al., 2012).

Critérios de classificação

Atualmente, dois diferentes sistemas de critérios de classificação podem ser utilizados, ambos desenvolvidos em pacientes adultos com LES: SLICC de 2012, e EULAR/ACR 2019. Vários estudos clínicos foram realizados na tentativa de determinar a melhor classificação na população pediátrica. Os critérios SLICC apresentaram melhor aplicabilidade e maior especificidade no 1º ano de doença (Petri et al., 2012; Aringer et al., 2019; Rodrigues Fonseca et al., 2019).

Alterações oculares no LES

O comprometimento ocular no LES pode decorrer tanto da progressão da doença quanto complicações das medicações utilizadas no tratamento, como a hidroxicloroquina e esteroides (Marmor; Melles, 2014). A introdução de novas drogas ao arsenal disponível para tratamento e a consequente manutenção da remissão da doença levou à redução das complicações sistêmicas do LES adulto ou juvenil. Em um estudo publicado em 2006, 15,7% dos pacientes pediátricos avaliados (9 pacientes) apresentaram dano ocular, sendo sete deles entre o segundo e quarto ano de doença, após novos episódios de atividade de doença, sem diferença com relação a medicação utilizada (Bandeira et al., 2006).

Diferentes estruturas oculares podem ser afetadas pelo LES: estruturas superficiais como córnea, conjuntiva, episclera, esclera (ulcerações recorrentes, episclerite, conjuntivite e olho seco), cristalino (catarata) e estruturas posteriores como trato uveal, retina, nervo óptico e vasculatura (uveíte, vasculite, neurite, oclusão arterial ou venosa) (Cheng et al., 2024; Nikolaidou et al., 2025).

Alterações oculares relacionadas ao LES ou seu tratamento foram estudadas em adultos, com raros estudos em pediatria. O risco de doença do olho seco, catarata e glaucoma, episclerite, esclerite e oclusão vascular da retina foi significativamente maior em pacientes adultos com LES, de acordo com Hsu et al (Hsu et al., 2020).

A ceratoconjuntivite sicca ou doença do olho seco (do inglês *dry eye disease* – DED), tem sido comumente relatada em pacientes adultos com LES, geralmente associada à síndrome de Sjögren secundária (SSs) (Coursey; de Paiva, 2014; Palejwala; Walia; Yeh, 2012), presente inicialmente em um terço dos pacientes, com estudos demonstrando menor incidência dessa complicaçāo ao longo dos anos, provavelmente pela estabilização precoce da doença, abrangendo atualmente 12,4% dos pacientes em acompanhamento (Preble; Silparcha; Foster, 2015; Fraga et al., 2011). A DED é uma complicaçāo ocular prevalente no LES em adultos, definida como uma doença multifatorial do filme lacrimal e da superfície ocular, levando a sintomas de desconforto, distúrbio visual e potencial dano à superfície ocular (Lemp, 1998; Shimazaki, 2018).

Vários critérios diagnósticos para DED já foram propostos, usando presença de sintomas e anormalidades em dois ou três testes de qualidade lacrimal, incluindo tempo de ruptura do filme lacrimal (BUT), coloração com fluoresceína, coloração com verde lissamina e teste de Schirmer (Gawdat et al., 2018).

Anormalidades nestes testes, foram validadas principalmente em populações adultas. Diretrizes da Sociedade Japonesa de Olho Seco (JDES) e do Colégio Americano de Reumatologia/Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (ACR/EULAR) para SS são comumente empregadas, mas podem não ser inteiramente aplicáveis a crianças, devido a dificuldade na realização dos exames (Shiboski et al., 2016; Balasopoulou et al., 2017).

Em estudo de Mendes et al em 1998, dos 68 pacientes estudados, 25 (36,7%) foram diagnosticados com DED através da positividade de 2 dos seguintes testes: teste de Schirmer de menos de 5 milímetros, teste de Rosa Bengala positivo (coloração do limbo e conjuntiva bulbar e coloração da conjuntiva bulbar e córnea além do limbo) ou BUT até 10 segundos (Mendes et al., 1998).

Já o estudo de Klejnberg et al, em 2006, identificou DED em 22 pacientes (31,4% da amostra), classificados como portadores de olho seco aqueles que apresentaram resultados anormais em pelo menos três dos testes (anamnese, BUT, coloração pelo rosa bengala, fluoresceína ou teste de Schirmer), em uma tentativa de aumentar a especificidade do diagnóstico (Klejnberg et al., 2006).

No entanto, algumas evidências sugerem que o próprio LES pode ser um preditor mais forte de DED do que a sSS (Chew et al., 2018). Segundo Chen et al, na ausência de sSS, a gravidade do DED em adultos se correlacionou com títulos mais elevados de anti-dsDNA e baixos níveis de complemento C3, mas não com outros marcadores, como C4 consumido, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou anticorpos antinucleares (ANA) (Chen et al., 2016). Para Gawdat et al, pacientes com LESJ e DED tiveram anti-dsDNA reagente em 82,5% dos casos (Gawdat et al., 2018).

Já de acordo com Goginski et al, o anti-dsDNA teria uma associação negativa com a presença de teste de Schirmer positivo ($p = 0,0008$) e em outros estudos esta correlação não foi identificada (Goginski et al., 2019). Até o momento, apenas um estudo relatou que 40% dos pacientes com LESJ apresentam sinais de DED com base nos resultados do teste de Schirmer (Gawdat et al., 2018). No LESJ, a frequência de DED pode ser maior; no entanto, dados robustos em populações pediátricas permanecem escassos.

Em 2003, foi feito um estudo em 52 pacientes com LESJ que relataram uma frequência de 34,6% de alterações oculares (Al-Mayouf; Al-Hemidan, 2003). Um estudo brasileiro em 2011 que incluiu 117 pacientes com LESJ encontrou 24 pacientes com alterações oculares (fundoscopia anormal associada à hipertensão sistêmica e/ou uso de cloroquina; catarata e glaucoma). Os pacientes com alterações receberam doses estatisticamente maiores e mais longas de pulsoterapia com glicocorticoide em comparação com pacientes sem alterações oculares (Fraga et al., 2011). Em 2017, um outro estudo com 40 pacientes na faixa etária pediátrica demonstrou 57,5% de alterações oculares (hiperemia conjuntival, DED, alterações atróficas maculares), todos em uso de hidroxicloroquina, com uma dose variando de 100–300 mg/dia (5–6 mg/kg/dia) (Gawdat et al., 2018).

Hidroxicloroquina e toxicidade ocular

A hidroxicloroquina (HCQ), derivado das 4-aminoquinolonas, é uma das medicações atualmente mais utilizadas no tratamento de doenças autoimunes e é responsável pela manutenção da remissão de muitas delas, como o LES e o LESJ. Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente definido, mas sua ação na modulação do sistema imunológico (ação lisossomal, quimiotáxica, fagocítica, antigênica, na sinalização de receptores linfocíticos e na produção de citocinas) faz dela uma medicação de primeira linha (Lacava, 2010; Miranda, 2014). A toxicidade ocular está dentre os eventos adversos descritos da HCQ que merece destaque, por comprometer a visão central.

De acordo com as recomendações atuais, da Academia Americana de Oftalmologia (AAO), pacientes com LES devem ser submetidos a uma avaliação oftalmológica inicial com exames de fundo de olho, seguido de triagens oftalmológicas anuais a partir do 5º ano de uso contínuo de HCQ ou antes, na presença de fatores de risco associados (dose acima de 5 mg/kg de peso corporal ideal/dia, doença renal associada ou uso concomitante de tamoxifeno). As triagens devem incluir os exames de tomografia de coerência óptica (OCT) e campimetria visual (Marmor et al., 2016), avaliação funcional adicional pode ser realizada com eletrorretinograma multifocal (mfERG) e estrutural com a autofluorescência (FAF). De acordo com a EULAR, o seu uso deve ser limitado a 5 mg/kg de peso corporal ideal/dia, evitando o acúmulo em tecidos (Fanouriakis et al., 2023).

Os fatores de risco relatados para toxicidade incluem: dose diária >400 mg, ou >6,5 mg/kg peso corporal ideal; duração de uso >5 anos; disfunção renal ou hepática; obesidade; idade > 60 anos; e doença retiniana pré-existente ou maculopatia (Melles; Marmor, 2014). Reconhece-se, no entanto, que a toxicidade retiniana é ocasionalmente vista em indivíduos aparentemente de baixo risco, podendo haver predisposição genética, fatores de risco ainda não reconhecidos ou causas alternativas de retinopatia, uma vez que estes podem ser difíceis de distinguir clinicamente, especialmente nos estágios iniciais (Ding et al., 2016).

Em uma revisão de 12 artigos publicados sobre toxicidade retiniana ou retinopatia por HCQ, entre os anos de 2015 e 2020 (estudos retrospectivos, de coorte, transversais e revisões de literatura) foi observado que os fatores de risco mais importantes no desenvolvimento das complicações oculares em adultos foram uma dose acumulativa de, ao menos, 600g de HCQ com duração de, no mínimo, 3 anos (Abdelbaky et al., 2021).

Não houve relação com sexo e raça. Já em outro estudo com 23 pacientes adultos lúpicos, além da presença de insuficiência renal, a dose cumulativa média de 2338 g (1403-3268) e o uso por período prolongado (acima de 10 anos), já descritos em outros estudos, a origem do oeste da Índia ou da África subsaariana aumentava o risco de retinopatia nestes pacientes (Lenfant et al., 2020). Os sul americanos foram representados somente com 1 paciente, o que pode ter sido um viés na análise deste grupo geográfico.

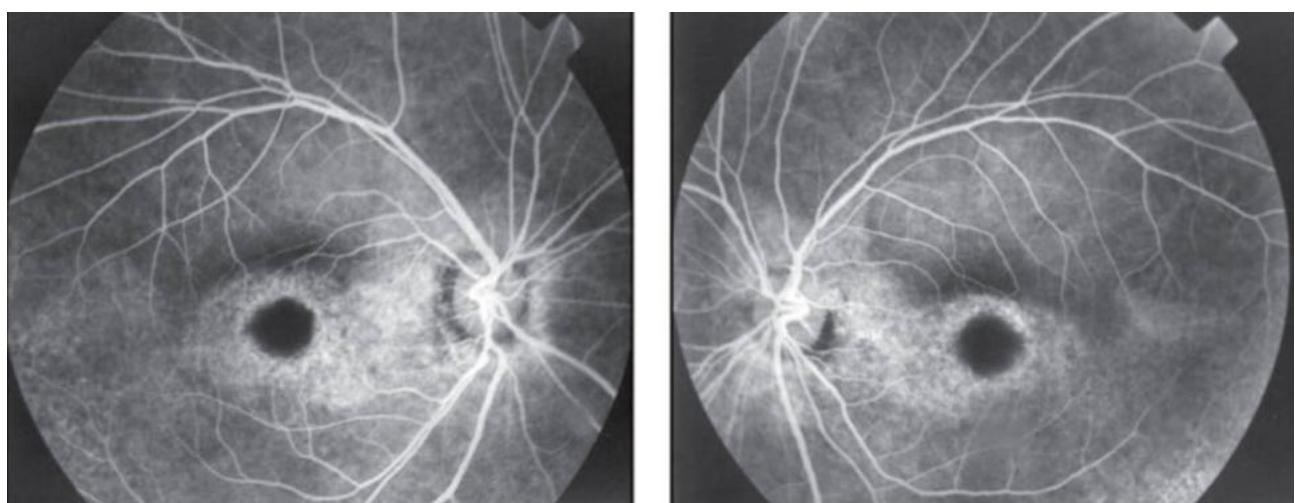
A associação entre o índice de massa corporal (IMC) e anormalidades na OCT já foram descritas na literatura. De acordo com estudos desenvolvidos por Marmor, a dosagem de HCQ deve ser baseada no peso corporal real, e não no peso corporal ideal, para minimizar o risco de toxicidade. Isso ocorre porque a HCQ é armazenada principalmente no tecido melanótico, fígado e rins, em vez de músculos ou gordura, o que torna o peso corporal real uma medida mais precisa para a dosagem. Além disso, a obesidade pode exacerbar a

toxicidade devido a alterações no seu metabolismo (Fanouriakis et al., 2023; Marmor et al., 2016).

A maculopatia por uso de antimaláricos tem caráter progressivo e irreversível. Já existem estudos demonstrando evolução das lesões maculares mesmo após interrupção dos antimaláricos, o que exige a sua detecção em estágios iniciais e a imediata suspensão da droga (Lally et al., 2016; Allahdina et al., 2019).

Na maculopatia pela hidroxicloroquina, o “olho-de-boi” descreve a aparência oftalmoscópica de um anel de atrofia paracentral do epitélio pigmentar da retina (EPR) ao redor da fóvea, representando um achado relativamente tardio já associado à perda visual (Figura 1). A tríade de escotoma em anel, maculopatia em “olho de boi” na fundoscopia e a perda da zona elipsoide na OCT são características reconhecidas da toxicidade da HCQ. O mfERG é um exame confiável, porém levemente desconfortável, com duração de 1 a 3 horas, limitando sua aplicação. Neste exame, é avaliada a resposta após estimulação contraste-reversa, avaliando a função retiniana em várias áreas de uma só vez, podendo detectar áreas de lesão focal.

Figura 1: Angiofluoresceinografia em paciente com lesão em olho de boi



Adaptado por Silva; Silva, 2009.

O objetivo da triagem com campimetria, OCT e fundo de olho é detectar a toxicidade em um estágio anterior, de modo que a perda visual significativa possa ser evitada, por isso a utilização da OCT. Os exames de campimetria e mfERG podem ser de difícil realização, apresentar resultados pouco confiáveis e ter aplicabilidade limitada em crianças. A OCT é considerada o exame “padrão-ouro” para detectar anormalidades maculares, precedendo alterações na campimetria (Fanouriakis et al., 2023).

A SD-OCT e a autofluorescência são exames rápidos (menos de 5 minutos), sem contato, de execução simples, com ótima aplicabilidade, além de serem capazes de identificar o dano em fases precoces da retinopatia por HCQ em adultos (Miranda, 2014; Allahdina et al., 2019; Silpa-archa; Lee; Foster, 2016).

Outro método diagnóstico seria a microperimetria, exame que faz uma avaliação através de um laser diretamente na retina, proporcionando uma melhor avaliação da função visual, particularmente da área macular. Um estudo egípcio comparou a microperimetria e o SD-OCT em 19 pacientes com LESJ e 21 controles, com média de idade de 14 anos, tempo variável de utilização da HCQ (no mínimo 5 anos). Este estudo não demonstrou alteração significativa entre a espessura foveal dos pacientes (Youssef et al., 2017).

Um exame promissor, mas com poucos relatos de casos publicados é o Near InfraRed (NIR) com imagem de reflectância. A maioria das imagens são adquiridas simultaneamente com a OCT, na rotina prática clínica e, frequentemente, correlacionam-se com a autofluorescência (Talat; Lightman; Tomkins-Netzer, 2014). Ele é rápido, não invasivo e sem contato direto com o paciente, permitindo melhorar a visibilidade de características na retina e na coroide, tornando-se útil para detectar anormalidades na fotografia do fundo de olho, especialmente em condições como degeneração macular. O NIR também demonstra superioridade ao revelar lesões subepitélio pigmentar da retina na camada fotorreceptora da retina, no epitélio pigmentar e coroide (Sukkarieh et al., 2023; Acuña et al., 2024).

Em um relato de caso, paciente do sexo masculino em uso de HCQ, no qual os resultados de microperimetria e mfERG da Avaliação da Integridade Macular (MAIA) foram comparados com imagens NIR, OCT *en face*. Os achados no NIR foram de escotoma em forma de anel paracentral, porém com mfERG e zona elipsoide preservada na OCT. A lesão do “olho de boi” se apresenta como uma zona anular oval de refletividade aumentada no NIR, correspondente a uma área de refletividade preservada da zona de interdigitação em imagens de OCT *en face* e de densidade de cone normal no mfERG. O que leva a crer que o NIR poderia ser considerado um exame com anormalidades precoces na função retiniana (Chew et al., 2018).

Outro estudo relacionado a anormalidades no NIR descreveu um sinal de imagem de toxicidade de HCQ caracterizado por uma lesão de “olho de boi” subclínica, visível apenas no NIR, em 2 pacientes com escotoma em forma de anel, ausente no exame de fundo de olho e apenas alterações leves na zona elipsoide na OCT (Balasopoulou et al., 2017).

Um terceiro caso com toxicidade mais avançada não demonstrou anormalidade no NIR. Embora os correlatos anatômicos e funcionais do “olho de boi” clássico da toxicidade de

HCQ tenham sido descritos, a base ultraestrutural e as consequências funcionais da lesão no NIR não foram investigadas em detalhes.

Wong e et al observaram que o limite da lesão de olho de boi ao NIR não correspondeu às alterações da zona elipsoide na OCT, concluindo que possíveis alterações bioquímicas relacionadas à toxicidade precoce da HCQ podem ser responsáveis pelo aumento da refletância, com desaparecimento deste sinal em casos mais avançados (Balasopoulou et al., 2017; Chew et al., 2018; Wong; Pautler; Browning, 2015). A reconstrução da zona de interdigitação OCT *en face* pode complementar a imagem NIR no monitoramento da toxicidade da HCQ, especialmente nos 10% dos pacientes nos quais o escotoma em anel se desenvolveu antes da perda da zona elipsoide na OCT (Marmor; Melles, 2014).

Justificativa

Há poucos estudos que abordam os achados oftalmológicos clínicos e tomográficos pela OCT em crianças com LESJ em tratamento com HCQ. As atuais recomendações de triagem oftalmológica para estes pacientes são baseadas nas descritas pela AAO (2016) para adultos.

No entanto, há diferenças na farmacocinética (o volume de distribuição da HCQ no plasma foi maior em crianças em comparação com os valores publicados em adultos, mas os valores de depuração entre as populações foi semelhante), bem como na retina (imaturidade em pré-escolares) que podem levar a diferenças no limiar tóxico em crianças, em comparação com adultos (Balevic et al., 2022).

Dentre os exames realizados para triagem de retinopatia por antimaláricos, o fundo de olho e a campimetria visual apresentam anormalidades já na fase tardia, quando já é encontrada perda visual. A execução de exames que detectem anormalidades anatômicas precoces, anteriores à perda de função, como a SD-OCT faz-se necessária.

Desta forma, faz-se necessária a avaliação oftalmológica completa, avaliação de DED e OCT de mácula em crianças e jovens com LESJ. Os achados podem favorecer o desenvolvimento de diretrizes de triagem e seguimento oftalmológico voltada para crianças e adolescentes com LESJ. Além disso, a prevenção da perda visual na criança com doença crônica tem um grande impacto pela longa expectativa de vida com a deficiência.

Objetivos

Objetivo principal

Descrever as alterações oftalmológicas em pacientes com LESJ, em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica e de Oftalmologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ, no período entre 2020 e 2024, com enfoque na toxicidade retiniana por HCQ e na doença do olho seco.

Descrever as alterações presentes ao SD-OCT e Near Infrared (NIR) nos pacientes em uso de HCQ.

Objetivos secundários

Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com LESJ em uso de HCQ atendidos no IPPMG.

Descrever tempo de uso e cumulativas a HCQ.

Descrever outras possíveis alterações oftalmológicas nesta população de LESJ, detectadas pelos exames oftalmológicos aplicados (acuidade visual, refração, tempo de ruptura do filme lacrimal - BUT, biomicroscopia anterior, exame com fluoresceína e lissamina verde, teste de Schirmer, tonometria de aplanação, exame de fundo de olho, autofluorescência, InfraRed e SD-OCT).

Avaliar outros fatores associados a presença de retinopatia por HCQ nesta população: idade ao diagnóstico, sexo, tempo de doença, dose cumulativa e tempo de uso de HCQ, critérios de classificação clínicos ou laboratoriais, estado nutricional, doença renal ou hepática associada, corticoterapia ou imunossupressores em uso ou já usados, atividade de doença, dano cumulativo.

Avaliar outros fatores associados a alteração ao NearInfraRed nesta população: idade ao diagnóstico, sexo, tempo de doença, dose cumulativa e tempo de uso de HCQ, critérios de classificação clínicos ou laboratoriais, estado nutricional, doença renal ou hepática associada, corticoterapia ou imunossupressores em uso ou já usados, atividade de doença, dano cumulativo.

Avaliar a presença de olho seco nesta população de LESJ, de acordo com 2 diferentes critérios: Diretrizes da Sociedade Japonesa de Olho Seco (JDES) (Balasopoulou et al., 2017) e do Colégio Americano de Reumatologia/Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (ACR/EULAR) para SS (Acuña et al., 2024).

Avaliar outros fatores associados a presença de doença do olho seco nesta população: idade ao diagnóstico, sexo, tempo de doença, dose cumulativa e tempo de uso de HCQ, critérios de classificação clínicos ou laboratoriais, estado nutricional, doença renal ou hepática associada, corticoterapia ou imunossupressores em uso ou já usados, atividade de doença, dano cumulativo.

PACIENTES E MÉTODOS

Tipo de estudo

Estudo observacional, retrospectivo e analítico.

Local do estudo

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica e Oftalmologia Pediátrica no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG).

População

Crianças e adolescentes de até 18 anos de idade, classificados como LESJ de acordo com os critérios de classificação SLICC (Petri et al., 2012), em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica e de Oftalmologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ, no período entre 2020 e 2024.

Critérios de inclusão

Crianças e adolescentes, entre um ano e 18 anos de idade, que preenchem critérios de classificação SLICC para LESJ (Petri et al., 2012), em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica e de Oftalmologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ, e em uso de HCQ, no período entre 2020 e 2024.

Critérios de exclusão

Pacientes com história prévia de maculopatia por qualquer causa, assim como com exame de refração de grau maior que 6,00 dioptrias (miopia ou hipermetropia), pela possibilidade de presença de deformações na retina e mácula pela maculopatia miópica (com atrofia ou neovascularização), retinosquise (afinamento e separação das camadas da retina) e de rachaduras de laca, levando à formação de vasos sanguíneos anormais (neovascularização de coroide) que causam sangramento, cicatrização (manchas de Foster-Fuchs) e perda da visão central.

Variáveis do estudo

Coletadas informações dos prontuários, através de um instrumento de coleta de dados, preenchido pelo pesquisador (apêndice A):

1. data de nascimento / idade em meses;
2. sexo;
3. etnia;
4. data de início das manifestações clínicas do LESJ;
5. data de diagnóstico da doença;
6. tempo de evolução de doença em meses;
7. peso (em Kg), na data das avaliações oftalmológicas;
8. altura (em centímetros), na data das avaliações oftalmológicas;
9. Índice massa corporal (IMC) na data das avaliações oftalmológicas;
10. classificação nutricional (de acordo com WHO 2006) (WHO, 2017)
11. critérios de classificação clínicos e imunológicos SLICC para LES (anexo A)
12. doenças concomitantes (diabetes, resistência insulínica, doenças renais, doença hepática, doença ocular, dentre outros)
13. uso de medicações imunossupressoras ou biológicas, atual ou pregresso (corticoides, imunossupressores, biológicos e antimaláricos)
14. dose diária (mg/Kg/dia) e cumulativa (em mg) de HCQ, tempo de uso de HCQ (meses). O cálculo para dose cumulativa de HCQ foi feito usando o somatório das doses de HCQ diário ao longo do tempo de acompanhamento no serviço de Reumatologia Pediátrica do IPPMG.
15. avaliação do índice de atividade de doença de acordo com a ferramenta SLEDAI-2K (Touma et al., 2013) (anexo B), no momento da inclusão;
16. avaliação do índice de danos permanentes através de SLICC/ACR-DI (Ravelli et al., 2003) (anexo C), no momento da inclusão;
17. questionário de sintomas oftalmológicos (apêndice A);
18. Acuidade visual - normal ou alterado (normal igual ou melhor do que 20/30; alterado: pior do que 20/30)
19. Refração - normal ou alterado (normal abaixo de 6,00 dioptrias; alterado maior ou igual 6,00 dioptrias)
20. Exame de fundo de olho – normal ou alterado (alterado: presença de cicatrizes, alterações pigmentares da mácula e anormalidades vasculares)

21. Tempo de ruptura do filme lacrimal – BUT – normal ou alterado (alterado: menor do que 10 segundos)
22. Biomicroscopia anterior com corante de fluoresceína e com lissamina verde – normal ou alterada (alterado: coloração positiva) segundo as pontuações de van Bijsterveld (Figura 1) (Rasmussen et al., 2019), além de avaliação de presença de precipitados ceráticos /células em câmara anterior: grau 0 a 4+.
23. Teste de Schirmer – normal ou alterado (normal com preenchimento ≥ 10 mm após 5 minutos, olho seco leve entre 5-10 mm após 5 minutos e olho seco grave com umedecimento foi < 5 mm após 5 minutos),
24. tonometria de aplanação – normal ou alterada (alterada: 21mmHg ou mais)
25. Autofluorescência - normal ou alterada (alterações: moteado autofluorescente; hipoautofluorescência macular)
26. NearInfraRed – normal ou alterado (alterações: moteado autofluorescente; hipo ou hiperreflectância macular)
27. SD-OCT - normal ou alterada (alterações: perda da linha IS-OS, perda das camadas externas da retina e EPR perifoveais)

Coleta e armazenamento de dados

A coleta de dados clínicos e laboratoriais foi retrospectiva, a partir de dados constantes nos prontuários dos pacientes elegíveis. E dos dados oftalmológicos no momento da consulta. Os dados foram coletados entre os anos de 2020 e 2024.

Os dados foram armazenados em planilha de Excel (Versão 16.89.1 (24091630))

Procedimento de estudo

Pacientes elegíveis foram avaliados através de anamnese, exame físico e exames complementares pertinentes em consulta de rotina previamente agendada no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do IPPMG. Coletados dados sobre as variáveis de interesse pela pesquisadora principal, em instrumento padronizado de coleta de dados (Apêndice A)

Em seguida, o paciente era encaminhado ao ambulatório de Oftalmologia Pediátrica do mesmo instituto, sendo preenchido questionário de sintomas oftalmológicos (alteração na percepção de cores, baixa acuidade visual ou ressecamento, prurido ou “sensação de areia nos olhos”) e ficha de avaliação oftalmológica (Apêndice A), contendo todos os exames

realizados pelo oftalmologista pediátrico único e cego para as informações clínicas e laboratoriais (descritos no item “variáveis do estudo”).

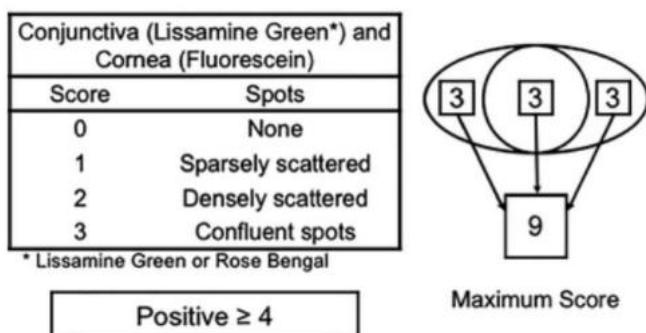
O exame oftalmológico consistiu em acuidade visual, teste de Schirmer, tempo de ruptura do filme lacrimal-BUT, biomicroscopia anterior com corante de fluoresceína e lissamina, (critério de pontuações de van Bijsterveld; Figura 1) (Rasmussen et al., 2019), tonometria de aplanação, refração estática, exame de fundo de olho, autofluorescência, InfraRed e SD-OCT.

Avaliação oftalmológica

O exame clínico foi iniciado com acuidade visual, seguido pelo teste de Schirmer, realizado previamente a qualquer administração de colírio para que não houvesse mascaramento de resultado. Após 5 minutos, o teste foi classificado como: normal com preenchimento ≥ 10 mm, olho seco leve entre 5-10 mm e olho seco grave < 5 mm. Na sequência, foi instilado o colírio de fluoresceína para o BUT e avaliação da coloração e o de lissamina para avaliação da coloração, segundo à classificação de van Bijsterveld (Figura 2).

A DED foi definida usando os Critérios Diagnósticos Japoneses de 2006 para Olho Seco e a classificação ACR/EULAR para a síndrome de Sjögren (Figuras 3 e 4) (Acuña et al., 2024; Bandeira et al., 2006). A síndrome de Sjögren foi descartada em pacientes com anticorpos anti-SSA/SSB negativos.

Figura 2: Classificação de olho seco



Adaptado por Rasmussen et al., 2019.

Figura 3: Critérios de classificação sSS

Critério de classificação de sSS pela ACR-EULAR**Item**

Glândula salivar labial com sialoadenite linfocítica focal e pontuação de foco 1 (com base no número de focos por 4 mm ³)	3
Presença de anticorpos anti-SSA	3
Schirmer 5 mm/5min em pelo menos um olho	1
Taxa de fluxo de saliva total não estimulada 0,1ml/min (de acordo com o método de Navazesh e Kumar)	1
Pontuação de coloração ocular 5 (ou pontuação de van Bijsterfeld 4) em pelo menos um olho	1

Adaptado por Shiboski CH, et al, 2016.

Figura 4: Critérios JDES para olho seco

Critérios Diagnósticos Japonês de Olho Seco 2006

28. Sintomas Subjetivos
29. Função Lacrimal
- 1) Teste de Schirmer 5mm (5 minutos)
- 2) Tempo de ruptura de filme lacrimal (BUT) 5 segundos – o sujeito que atende aos critérios 1 e 2 é considerado como preenchendo esse critério
30. Coloração vital
- Coloração com verde lissamina, rosa bengala e fluoresceína – uma pontuação de coloração de mais de 3 pontos em 9 é considerada positiva.

Adaptado por Shimazaki, 2018.

Sintomas subjetivos; prurido, sensação de corpo estranho, baixa acuidade visual, dentre outros.

1. Subjective Symptoms	○	✗	○	○
2. Tear Function Abnormalities	○	○	✗	○
3. Vital Staining	○	○	○	✗
Diagnosis of Dry Eye			Definite dry eye	Probable dry eye

Após a avaliação da superfície, foi instilado colírio anestésico, aferida a pressão ocular e os colírios ciclopégicos e midriáticos (uma gota de oxibuprocaína, uma gota de tropicamida e uma gota de ciclopentolato). Após 30 a 40 minutos foram realizados o exame de refração e fundo de olho com mapeamento de retina.

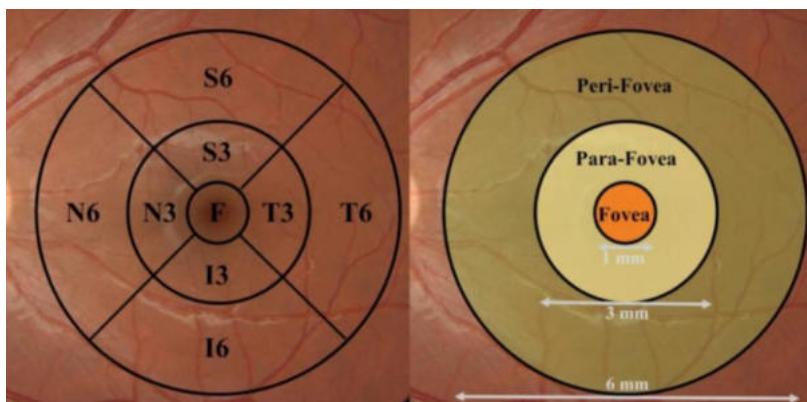
O exame de SD-OCT foi realizado pelo aparelho *Spectralis* (Heidelberg, Alemanha), o *scan* foi feito por 2 vezes para obter o melhor sinal e minimizar erros de segmentação e centralização. Foram avaliadas as camadas elíptope e de fotorreceptores quanto à presença de anormalidades IS-OS, como ruptura IS-OS, irregularidades IS-OS e achados sugestivos de

retinopatia HCQ precoce, como perda da membrana limitante externa e interrupções no epitélio pigmentar da retina (EPR).

Foi também documentado o volume macular, espessura macular total, espessura macular central, espessura dos anéis maculares interno e externo, espessura da camada retiniana externa e da camada nuclear externa e EPR. A segmentação macular foi definida conforme representado na Figura 5. As imagens foram analisadas por um único leitor oftalmologista especialista em retina “cego” para os dados clínicos e oftalmológicos do paciente.

A cartela de Amsler não foi usado como método para avaliação da toxicidade retiniana por não ser sensível ou específico para a detecção precoce.

Figura 5 Representação esquemática da segmentação macular na OCT



ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral inicial foi feito para comparar as médias das medidas obtidas pelo SD-OCT, considerando um intervalo de confiança de 95% e um poder estatístico de 80%, porém a raridade da doença dificultou a coleta de um número significativo de casos para a análise.

A análise estatística foi descritiva e exploratória, utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21 and the R software, version 4.3. Os dados foram descritos usando intervalo, média com desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil (de acordo com a distribuição dos dados após aplicação do teste de normalidade de Shapiro Wilk) para variáveis quantitativas/contínuas, além de frequências absolutas e percentuais para variáveis qualitativas/categóricas. As diferenças entre as variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste Mann-Whitney.

A regressão logística binária foi adotada para avaliar as associações entre achados clínicos, laboratoriais e de tratamento, com a DED e o NearInfrared. A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,05$. Os testes de Kruskall-Wallis e Wilcoxon com correção de Bonferroni também foram realizados com nível de significância de 5%.

Questões éticas

O presente projeto de pesquisa cumpre a resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, publicada no Diário Oficial da União em 13 de junho de 2013, respeitando os valores da dignidade humana e da ética na pesquisa clínica. Também foram observadas e cumpridas as normas de segurança relativas à obtenção, manutenção e divulgação dos dados coletados. O projeto foi aprovado no comitê de ética em pesquisa do IPPMG/UFRJ e pela Comissão Ética em Pesquisa (CEP- CAAE 40850120.0.0000.5264) – Anexo F.

Os riscos encontrados na pesquisa atual foram o desconforto com uso dos colírios e da fita do teste de Schirmer e/ou com a dilatação. Para minimizar o desconforto, os pacientes e as famílias foram previamente orientados e cada passo respeitou o tempo de cada paciente. Outro risco aos participantes da pesquisa é o de quebra de sigilo e confidencialidade. Diante disso, como forma de garantir a confidencialidade e a privacidade das informações, o nome

do participante foi subtraído das tabelas e documentos de coleta de dados após identificação através de número do estudo. A identificação foi recodificada de modo que somente os pesquisadores do projeto tenham acesso aos dados. Os documentos do projeto foram permanentemente armazenados em banco de dados com acesso restrito.

O benefício individual do paciente é uma análise completa do quadro oftalmológico e tratamento quando necessário. O benefício coletivo é contribuir para a produção de conhecimento que pode aprimorar o tratamento e a saúde ocular de pacientes com LESJ.

RESULTADOS

Quarenta e seis pacientes consecutivamente acompanhados no Ambulatório de Reumatologia Pediátrica com diagnóstico de LESJ foram incluídos: em sua maioria do sexo feminino (39 - 84,8%) e afro-latino-americanos (43 - 93,5%), com mediana de idade ao diagnóstico de 10 anos (6-18 anos, IQR 3), e mediana de duração da doença de 38,5 meses (2-112, IQR 32), com média de 55,47 meses.

A mediana do escore de atividade de doença pelo SLEDAI foi de 2 (0-16, IQR 5). Nove pacientes apresentaram danos permanentes, de acordo com o instrumento SLICC/ACR-DI: lesões retinianas (hemorragia e isquemia, cicatriz de coriorretinite e cicatriz de vasculite prévia), e alteração cognitiva em 3 pacientes cada; lesão renal em 2 pacientes; diabetes, alopecia e neuropatia periférica em 1 paciente cada. As características destes pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes com LESJ incluídos no estudo

Características	N (%)
Total de pacientes	46
Proporção de sexo feminino/masculino	5,5:1
Afro-latino-americano (n - %)	43 (93,5%)
Caucasiano	3 (6,5%)
Idade no diagnóstico (mediana, anos)	10 (6-15, IQR 3)
Idade na visita (mediana, anos)	14 (8-18, IQR 4)
Tempo de doença (média, DP, meses)	55,47 (\pm 36,82)
Tempo de doença (mediana, meses)	38,5 (2-112, IQR 32)

IQR – Intervalo interquartil, DP – desvio padrão

Os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes incluídos estão exibidos na Tabela 2. As manifestações clínicas mais frequentes foram artrite, nefrite e lúpus cutâneo agudo/subagudo. Em relação aos autoanticorpos, o ANA foi reagente em 44 pacientes (95,7%), anti-dsDNA em 22 pacientes (47,8%), 24 (52,2%) com anti-SSA e/ou anti-SSB positivos. História de infecção viral concomitante foi encontrada em 10 pacientes (21,7%), sendo as mais prevalentes a citomegalovirose, herpes, varicela e Epstein Barr; nenhum caso de COVID 19 ou de complicações pós-infecções pelo mesmo foi detectado; já doença cardíaca foi encontrada em 4 pacientes (8,7%).

Tabela 2. Achados clínicos e laboratoriais nos pacientes com LESJ incluídos no estudo

Características	N (%)
Lúpus cutâneo agudo ou subagudo	26 (56.5%)
Lúpus cutâneo crônico	1 (2.2%)
Alopecia	12 (26.1%)
Úlceras orais	18 (39.1%)
Artrite	30 (65.2%)
Serosite	12 (26.1%)
Nefrite	25 (54.35%)
Doença neurológica	8 (17.4%)
Anemia hemolítica	15 (32.6%)
Leucopenia	15 (32.6%)
Trombocitopenia	10 (21.8%)
Teste de Coombs direto positivo	7 (15.2%)
Hipocomplementemia	27 (58.7%)
Anticorpo antinuclear (ANA)	44 (95.7%)
Anticorpo anti-dsDNA	22 (47.8%)
Anticorpo anti-Sm	15 (32.6%)
Anticorpos antifosfolipídeos	12 (26.1%)
Anticorpo anti-SSA/Ro	20/44 (45.5%)
Anticorpo anti-SSB/La	8/44 (18.2%)
Estado nutricional alterado	15 (32.6%)
Magreza	2 (4.4%)
Eutrófico	31 (67.4%)
Sobrepeso	5 (10.9%)
Obeso	8 (17.4%)
SLEDAI (mediana)	2 (0-16), IQR 4
SLICC ACR-DI dano (n - %)	9 (19.6%)
SLICC ACR-DI dano (mediana)	0 (0-3) IQR 0

Estado nutricional: classificado de acordo com o IMC para idade; MMF: micofenolato mofetil; dsDNA – DNA de dupla hélice; SLEDAI – systemic lupus erythematosus disease activity index; SLICC - *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*; ACR – *American College of Rheumatology*; DI – *damage index*

A dose cumulativa média de HCQ foi de 250 g (6g - 709,20g; DP 184,13), usada por uma mediana de 2 anos (0-9, IQR 4). Apenas dez participantes usaram HCQ por um período entre 5 e 10 anos. Dados sobre o tratamento com HCQ estão descritos na Tabela 3 e sobre outros medicamentos na Tabela 4.

Tabela 3. Hidroxicloroquina (HCQ) nos pacientes com LESJ incluídos no estudo

Tempo de uso de HCQ (mediana, anos)	2 (0-9), IQR 4
Dose cumulativa de HCQ (mediana, g)	204 (6-709.25)
Uso de HCQ por menos de 5 anos (N, %)	36 (78.25%)
Uso de HCQ entre 5 e 10 anos (N, %)	10 (21.75%)

IQR – Intervalo interquartil

Tabela 4. Tratamento medicamentoso adotado nos pacientes com LESJ incluídos no estudo

Medicação	N (%)
Metilprednisolona em altas doses (pulsoterapia)	24 (52.2%)
Ciclofosfamida em pulsoterapia intravenosa	17 (36.9%)
Micofenolato mofetil	35 (76%)
Ciclosporina A	7 (15.2%)
Azatioprina	8 (17.4%)
Rituximabe	6 (13%)
Duração do uso de prednisolona (ou equivalente) (meses)	20.95 (0-108), IQR 4
Terapia com corticosteroides > 1 ano	24 (52.2%)

IQR – Intervalo interquartil

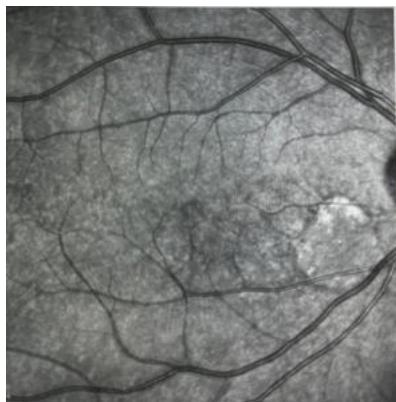
Ao exame oftalmológico, todos os pacientes apresentaram acuidade visual corrigida normal em ambos os olhos (AO), sem alterações na pressão intraocular ou na refração. Ao exame de fundo de olho, 3 pacientes apresentaram anormalidades relacionados a vasculite prévia ou cicatriz de coriorretinite, conforme Tabela 5 e Figura 6.

Tabela 5. Sintomas e achados no exame oftalmológico dos pacientes com LESJ incluídos no estudo

Exame oftalmológico alterado	N (%)
Fundo ocular anormal	3 (6,5%)
AV >0.3 sem correção	8 (19%)
AV <1.0 com correção	0
Tonometria anormal	2 (4,35%)
SD-OCT alterada	1/32 (3,13%)
Near InfraRed alterada	21/32 (65.6%)
Sintomas de olho seco	4 (8.7%)
BUT < 5 segundos	35 (76%)
Fluoresceína anormal*	21 (45.65%)
vBS	11 (23.9%)
Schirmer < 5 mm	10 (21.75%)
Schirmer e BUT alterados	8 (17.4%)
Schirmer e Fluoresceína alterados	5 (10.85%)

Sintomas de olho seco: vermelhidão, sensação de corpo estranho, coceira ocular, desconforto ao ler ou assistir televisão; AV: acuidade visual; Acuidade visual = 1.0: normal; OCT: tomografia de coerência óptica; BUT: “break up time” - teste de ruptura lacrimal; vBS: pontuação de van Bijsterveld; *alterações de fluoresceína: mais de 3 pontos de ceratite

Figura 6: Imagem no Near Infrared (NIR) com cicatriz de coriorretinite



Quanto à avaliação de DED, quatro pacientes (8,7%) apresentaram sintomas de olho seco. Resultados anormais no teste de Schirmer (menos de 5 mm em 5 minutos) foram encontrados em 10 pacientes (21,75%). Trinta e cinco (76,1%) apresentaram BUT menor que 5 mm, 11 (23,9%) apresentaram escores vBS igual ou maior que 4; 21 (45,65%) apresentaram teste de fluoresceína positivo. De acordo com os critérios para doença do olho seco JDES 2006, 35 pacientes atendem à definição de DED (76,1%). Em relação à sSS, apenas 15 pacientes (32,6%) atendem às características definidas.

A SD-OCT, combinada à autofluor e ao NIR, foi realizada em 32 pacientes. Na OCT e na autofluor, não foram encontradas nenhuma alteração estrutural da retina ou quaisquer sinais de toxicidade por HCQ. A análise de OCT revelou associações significativas entre alterações estruturais da retina e o índice de dano SLICC-ACR (SLICC-ACR DI) (Tabela 6).

Pacientes com escores SLICC-ACR DI alterados apresentaram maior volume total da retina nas regiões S6 ($p = 0,0377$) e N6 ($p = 0,0028$), com tendência à significância em S3 ($p \approx 0,0503$) e T3 ($p \approx 0,0682$). Da mesma forma, a espessura total da retina foi significativamente maior nos quadrantes S3 ($p = 0,0422$), I3 ($p = 0,0167$) e N6 ($p = 0,0024$), com valores limítrofes em N3 ($p \approx 0,0713$) e T3 ($p \approx 0,0525$). Importante ressaltar que nenhuma anormalidade estrutural foi observada em nenhum caso, seja no EPR ou na retina neurosensorial.

Tabela 6. Volume retiniano por setorização x SLICC ACR DI

Tabela: Kruskal-Wallis – Volume Retiniana vs. SLICC_cat					
Variável – Setores da retina	Média (SLICC=0)n=23	Média (SLICC>0) n=9	Mediana (SLICC=0) N=23	Mediana (SLICC>0) n=9	p-value
F	0.2004	0.2114	0.20	0.20	0.293
S3	0.5324	0.5529	0.53	0.55	0.0503
N3	0.5244	0.5429	0.53	0.54	0.1129

I3	0.5156	0.5400	0.52	0.55	0.0310
T3	0.5016	0.5214	0.50	0.52	0.0682
S6	1,601	1,671	1.61	1.66	0.0377
N6	1,668	1,786	1.68	1.79	0.0028
I6	1,562	1,624	1.56	1.62	0.1101
T6	1,518	1,571	1.53	1.55	0.1374

Fonte: Tabela confeccionada pela autora, com os dados coletados na pesquisa de campo.

O NIR foi considerado alterado em 21 dos 32 pacientes que foram avaliados por SD-OCT, apresentando halo hiperreflectivo perifoveal (Figura 7). O protocolo realizado não permitiu segmentação para avaliação individualizada das camadas externas da retina, a fim de avaliar danos leves e localizados que poderiam ainda não ser evidentes no B-scan da OCT. Nenhuma associação significativa entre a dose cumulativa de HCQ e as anormalidades no InfraRed foi encontrada ($p = 0,694$), Odds Ratio (0,637 IC 95%: 0,180, 2,092). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com Near InfraRed alterado e aqueles sem alteração, no que diz respeito à dose cumulativa e tempo de uso de HCQ, bem como com achado clínicos, laboratoriais e tratamento medicamentoso (Tabela 7).

Figura 7: NIR com hiperreflectividade em halo

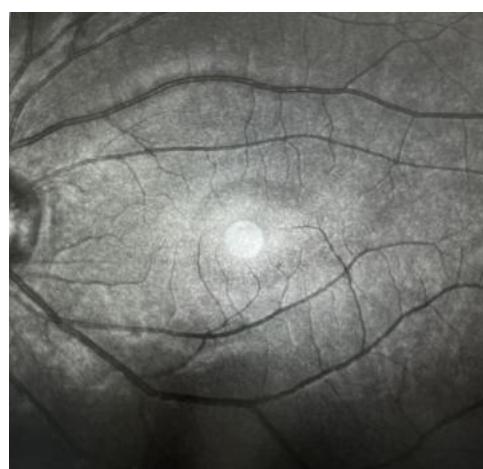


Tabela 7. Comparação entre os grupos de pacientes com LESJ com NearInfraRed alterado e com NearInfraRed normal

	Sexo	InfraRed alter		Teste Exato de Fischer/Kruskal-Wallis		
		NÃO	SIM	Valor-p	Razão	IC(95%)
Feminino		18	10			
Masculino		3	1	1,00	0,61	0,01 8,81
Etnia						
Afroamericano		20	10			
Caucasiano		1	1	1,00	1,95	0,02 164,47
Idade ao diagnóstico (mediana, anos)		10,4	10,3	0,6624		

Duração de doença (média, meses)	47,7	37,7	0,2418			
Lúpus agudo ou subagudo	11	5	1,00	1,31	0,24	7,37
Lúpus cutâneo crônico	20	11	1,00	0,00	0,00	74,37
Alopecia	15	7	0,70	1,41	0,22	8,53
Úlceras orais	11	7	0,71	0,64	0,10	3,48
Acometimento articular	9	5	1,00	0,90	0,16	5,07
Serosite	18	7	0,20	3,28	0,43	28,66
Nefrite	19	11	0,53	0,00	0,00	10,28
Acometimento neurológico	17	9	1,00	0,95	0,07	8,21
Anemia hemolítica	12	7	1,00	0,77	0,12	4,24
Leucopenia ou linfopenia	15	7	0,70	1,41	0,22	8,53
Trombocitopenia	14	9	0,44	0,46	0,04	3,19
Anticorpo antinuclear	20	11	1,00	Infinito	0,01	Infinito
Anti-dsDNA reagente	11	7	0,71	0,64	0,10	3,48
Anti-Sm positivo	15	6	0,44	2,03	0,35	12,13
Anticardiolipina IgM e/ou IgG	13	8	0,70	0,62	0,08	3,68
Hipocomplementemia	8	5	0,72	0,75	0,13	4,22
Teste de Coombs direto positivo	19	11	0,53	0,00	0,00	10,28
Anti-SSA positivo	11	5	0,71	1,62	0,29	9,54
Anti-SSB positivo	17	9	0,61	1,85	0,12	29,57
Alteração hepática	21	9	0,11	Infinito	0,37	Infinito
Alteração nutricional	12	7	1,00	0,77	0,12	4,24
Infecção	17	8	0,67	1,57	0,19	11,95
Atividade de doença SLEDAI (mediana)	2	4	0,84			
Dano pelo SLICC ACR-DI	16	9	1,00	0,89	0,07	7,77
Hidroxicloroquina (tempo)						
0 – 5 anos	14	8				
5-10 anos	7	3	1,00	0,76	0,10	4,63
Hidroxicloroquina (mediana, anos)	3,4	2,6	0,3409			
Hidroxicloroquina dose cumulativa (mediana, g)	208	186	0,6625			
Metilp.rednisolona	12	7	0,93			
Ciclofosfamida	11	3	0,27			
Micofenolato de mofetila	17	7	0,55			
Rituximab	4	2	0,48			

Fonte: Tabela confeccionada pela autora, com os dados coletados na pesquisa de campo.

A duração mediana do LESJ foi maior entre os indivíduos que apresentaram a DED, em qualquer uma das classificações utilizadas (41 meses usando a classificação do JDES de 2006 e 38,50 meses usando os critérios sSS, em comparação com 33 e 32 meses de ausência de DED, respectivamente).

Os resultados sobre a análise de associação entre manifestações clínicas, achados laboratoriais e tratamento com a Síndrome do Olho Seco de acordo com os critérios JDES definitivo está disposta na Tabela 8. Nenhuma relação entre anticorpos, níveis séricos de complemento e DED foi encontrada. Somente uma associação significativa foi encontrada entre DED e o uso de micofenolato mofetil ($p = 0,041$) sem reprodutibilidade ao tentarmos associar a presença de DED com a gravidade de doença (através do instrumento SLEDAI).

Tabela 8. Comparação entre os grupos de pacientes com doença do olho seco versus sem doença do olho seco, de acordo com os critérios JDES definitivo

Sexo	JDES_DEFINTIVO		Teste Exato de Fischer/Kruskal-Walis			
	NÃO	SIM	VALOR - p	Razão de Chances	IC(95%)	
Feminino	9	30				
Masculino	2	5	1,00	0,75	0,10	9,21
Etnia						
Afroamericano	9	34				
Caucasiano	2	1	0,14	0,14	0,00	2,97
Idade ao diagnóstico (mediana, anos)	11,33	11,3				
		3	0,60			
Duração de doença (mediana, meses)	41,00	33,0				
		0	0,98			
Dose cumulativa da hidroxicloroquina	204,00	198,50				
Hidroxicloroquina						
0 - 5	9	27				
5-10	2	8	1,00	1,33	0,20	15,08
Ciclosporina	2	5	1,00	0,75	0,10	9,21
Azatioprina	2	6	1,00	0,93	0,13	11,03
Metilprednisolona	3	21	0,14			
Micofenolato de mofetila	7	28	0,05			
Lupus cutâneo agudo ou subagudo	7	19	0,73	0,68	0,12	3,30
Alopecia	3	9	1,00	0,92	0,17	6,58
Úlcera oral	3	15	0,49	1,97	0,39	13,50

Doença articular	8	22	0,72	0,64	0,09	3,32
Serosite	4	8	0,44	0,53	0,10	3,09
Nefrite	4	21	0,30	2,57	0,53	14,35
Doença neurológica	1	7	0,66	2,46	0,26	123,70
Anemia hemolítica	2	13	0,30	2,61	0,44	28,49
Leucopenia ou limfopenia	2	13	0,30	2,61	0,44	28,49
Trombocitopenia	2	8	1,00	1,44	0,20	15,08
Anticorpo antinuclear	11	33	1,00	0,00	0,00	17,34
Anti dsDNA	6	16	0,73	0,71	0,14	3,38
Anti Sm	3	12	1,00	1,38	0,26	9,57
anticardiolipina	2	10	0,70	1,78	0,29	19,78
Complemento baixo	7	21	1,00	0,86	0,15	4,18
Coombs direto +	2	5	1,00	0,75	0,10	9,21
Doença hepática	1	1	0,43	0,30	0,00	25,38
Doença cardiaca	1	3	1,00	0,94	0,07	54,08
Alteração nutricional	1	14	0,07	6,45	0,76	309,11
infecção	1	9	0,41	3,39	0,38	166,53
Anti SSA	4	16	0,73	1,63	0,34	9,11
Anti SSB	2	6	1,00	1,35	0,14	11,86
SSA_or_SSB_positivo	4	16	0,73	1,63	0,34	9,11
Dano pelo SLICC ACR-DI						
Sem dano	9	28				
Com dano	2	6	1,00	0,97	0,14	11,43
SLEDAI	0	2,00	0,38			

Fonte: Tabela confeccionada pela autora, com os dados coletados na pesquisa de campo.

Os resultados sobre a análise de associação entre manifestações clínicas, achados laboratoriais e tratamento com a Síndrome do Olho Seco de acordo com os critérios para Síndrome de Sjögren não demonstraram alterações significativas, conforme disposto na Tabela 9.

Tabela 9. Comparação entre os grupos de pacientes com doença do olho seco versus sem doença do olho seco, de acordo com os critérios de olho seco para Síndrome de Sjögren

	OLHO		Valor	Teste Exato de Fischer/Kruskal-Wallis	Razão de	IC(95%)
	NÃO	SIM				
Feminino	25	13				
Masculino	5	2	1,00	0,77	0,07	5,58

Afroamericano	27	15	0,54	0,00	0,00	4,86
Caucasiano	3	0				
Idade ao diagnóstico (mediana, anos)	11,33	11,08	0,95			
Duração de doença (média, meses)	43,07	41,27	0,84			
Lúpus agudo ou subagudo	17	9	1,00	0,00	0,00	39,00
Lúpus cutâneo crônico	1	0	1,00	0,00	0,00	77,91
Alopecia	7	4	1,00	1,19	0,21	5,97
Úlceras orais	11	6	1,00	1,15	0,26	4,85
Acometimento articular	19	11	0,74	1,58	0,35	8,48
Serosite	7	5	0,50	1,62	0,32	7,78
Nefrite	17	7	0,55	0,68	0,16	2,77
Acometimento neurológico	5	3	1,00	1,24	0,17	7,71
Anemia hemolítica	9	6	0,52	1,54	0,34	6,75
Leucopenia ou linfopenia	9	6	0,52	1,54	0,34	6,75
Trombocitopenia	6	4	0,71	1,44	0,25	7,63
Anticorpo antinuclear	30	13	0,10	0,00	0,00	2,59
Anti-dsDNA reagente	14	8	0,76	1,30	0,32	5,44
Anti-Sm positivo	11	4	0,74	0,63	0,12	2,87
Anticardiolipina IgM e/ou IgG	9	3	0,72	0,59	0,09	3,01
Hipocomplementemia	20	7	0,22	0,45	0,10	1,86
Teste de Coombs direto positivo	4	3	0,67	1,61	0,20	11,22
Anti_SSA positivo	13	7	0,75	1,30	0,30	5,62
Anti_SSB positivo	5	3	0,70	1,35	0,18	8,49
Alteração hepática	1	1	1,00	2,04	0,02	167,87
Alteração nutricional	9	6	0,52	1,54	0,34	6,75
Infecção	6	4	0,71	1,44	0,25	7,63
Atividade de doença SLEDAI (mediana)	2	0	0,14			
Dano pelo SLICC ACR-DI	6	2	0,41	0,60	0,05	4,01
Hidroxicloroquina (mediana, anos)	2,67	2,50	0,91			
Hidroxicloroquina (tempo)						
0 – 5 anos	25	10	0,26	2,45	0,45	13,37
5-10 anos	5	5				

Hidroxicloroquina dose cumulativa (mediana, g)	186	208	0,63
Metilprednisolona	15	10	0,28
Ciclofosfamida	12	4	0,40
Ciclosporina A	5	2	1,00
Azatioprina	6	2	0,70
Micofenolato de mofetila	22	12	0,75
Rituximabe	5	1	0,54

Fonte: Tabela confeccionada pela autora, com os dados coletados na pesquisa de campo.

Relacionando a anormalidade no exame da fluoresceína e os critérios para olho seco, observamos que há uma correlação positiva, com razão de chance de 5,16 e 8,81, conforme tabela 10.

Tabela 10. Comparaçao entre a fluoresceína alterada e os critérios de olho seco

FLUOR_ALT	SJOGREN			Teste Exato de Fischer		
	Sim	Não	Valor-p	Razão de Chances	IC(95%)	
Sim	21	3	0,004	8,814	1,802	60,681
Não	9	12				
JDES_DEFINITIVO						
Sim	9	16	0,04	5,16	0,88	55,87
Não	2	19				

Fonte: Tabela confeccionada pela autora, com os dados coletados na pesquisa de campo.

DISCUSSÃO

Embora o envolvimento ocular no LESJ seja bem documentado em adultos, estudos e recomendações específicas para a triagem, diagnóstico e monitorização de manifestações oftalmológicas pelo LESJ ou pelo tratamento adotado são escassas. É primordial a triagem oftalmológica logo no diagnóstico do LESJ, com exame das 3 câmaras, tanto para a detecção precoce de doença, como para o registro de normalidade macular prévio ao início de HCQ.

Este estudo mostrou que a DED foi identificada em 76,1% dos pacientes com base nos critérios do JDES, e mais de 20% apresentando critérios oftalmológicos positivos para sSS, mas apenas 8,7% relataram sintomas, destacando a necessidade da pesquisa ativa de olho seco, com testes específicos, durante as avaliações oftalmológicas.

A natureza assintomática do DED em crianças ressalta a importância de avaliações oftalmológicas de rotina para evitar atrasos ou falta de diagnóstico, além da necessidade de mais estudos para que doenças da córnea ou conjuntiva e sequelas sejam evitadas durante o curso da doença.

De acordo com o estudo de Ong Tone et al., a coloração da córnea com fluoresceína é particularmente importante para o diagnóstico de DED no LESJ, visto que frequentemente há discordância entre sintomas e sinais clínicos nessa população (Ong Tone et al., 2019).

Uma associação significativa foi encontrada entre DED e o uso de micofenolato mofetil (MMF) ($p = 0,041$), sugerindo que esse imunossupressor pode contribuir para a instabilidade da superfície ocular. No entanto, os mecanismos subjacentes a essa associação permanecem obscuros e requerem mais estudos. Nenhuma correlação foi observada entre DED e outros fatores, como uso de corticosteroides, níveis de complemento ou títulos de anticorpos.

Em concordância com estes achados, um estudo realizado em adultos brasileiros com LES também não evidenciou associação entre DED, detectada pelo teste de Schirmer, e à atividade ou dano da doença (Klejnberg et al., 2006).

Em termos de achados retinianos, a SD-OCT não detectou anormalidades estruturais no *B-scan* ou na autofluor, incluindo alterações tipicamente associadas à toxicidade da HCQ nestes pacientes. Isso é consistente com a curta duração do uso da HCQ (mediana: 2 anos) e as doses cumulativas, que estavam abaixo dos limites associados à retinopatia. Estudos anteriores indicam que a toxicidade da HCQ ocorre tipicamente após doses cumulativas que

excedem 1000 g ou durações de tratamento acima de 5 anos, o que se alinha com nossas descobertas (Klejnberg et al., 2006; Talat; Lightman; Tomkins-Netzer, 2014).

Utilizando o tempo de utilização da HCQ (de zero a 5 anos e entre 5 a 10 anos), não houve correlação entre o tempo de uso e anormalidades a OCT ou ao InfraRed (p valor =1.0, OR 0). Em nosso estudo, nossos pacientes tinham dose cumulativa/dose por kg e tempo de uso abaixo dos padrões/limites descritos, com poucas chances do desenvolvimento de sinais de toxicidade mesmo que precoces. Isso se assemelha ao encontrado por Wolfe et al em 2010.

Neste estudo, a chance de desenvolver retinopatia por HCQ em pacientes adultos com artrite reumatoide e LES de acordo com a curva de Kaplan Meier em 5 anos era de 0,03% em 5 anos, e menor que 0,01% em 2 anos ou menos (Wolfe; Marmor, 2010). Porém, avaliando a mácula setorizada, observamos descobertas sugerem que o dano sistêmico cumulativo, conforme refletido pela pontuação SLICC, pode estar relacionado a mudanças quantitativas sutis detectáveis na OCT, particularmente nas regiões periféricas e paracentrais da retina.

O Near InfraRed apresentou hiperreflectividade anelar perifoveal em uma porcentagem considerável da população (65,63%). Em um estudo sobre achados de OCT e NIR em pacientes em uso de HCQ demonstraram presença de escotoma em forma de anel paracentral, com mfERG e zona elíptica preservada na OCT. No caso de doença de Best, uma doença genética que determina depósito de drusas e a lipofuscina, que se acumulam nas células do EPR e no espaço sub-EPR, o NIR revela alterações sub-clínicas na mácula que não são visíveis em exames convencionais, permitindo distinguir a natureza dos depósitos, o estado do EPR e a progressão da doença (Ferrara et al., 2009).

Isso corrobora com a nossa hipótese que o NIR, além de ser mais prático e indolor ao paciente, pode ser uma opção para achados de toxicidade mais precoce a HCQ. No entanto, a ausência de imagens en face limitou a capacidade de detectar alterações sutis, o que poderia melhor informar a compreensão do envolvimento retiniano subclínico (Chew et al., 2018).

O seguimento longitudinal dos pacientes poderia avaliar se há esta associação de fato, além de determinarmos se há indicação da realização deste exame como triagem oftalmológica periódica em todos os pacientes usuários de HCQ. A possibilidade do uso do NIR como exame a ser incluído na avaliação rotineira desses pacientes, um exame não invasivo que, apesar do seu custo, pode determinar a prevenção de dano em um indivíduo com longa sobrevida, o que poderia determinar em impactos sociais e financeiros desta população (Rasmussen et al., 2019).

LIMITAÇÕES

Inicialmente, o estudo teria a programação de ser longitudinal, com a previsão de prospecção/segmento dos participantes com doença por mais 1 ano, além de grupo controle de crianças/adolescentes saudáveis, porém tal avaliação não foi possível diante do fato da impossibilidade de realização da SD-OCT em todos os participantes por indisponibilidade do equipamento ao longo do estudo, além de recrutamento de pequeno número de participantes saudáveis.

Outras limitações incluíram o tamanho limitado da amostra, mediana de tempo de HCQ abaixo dos cinco anos considerados de maior risco para toxicidade e ausência de grupo controle.

Quanto à avaliação oftalmológica, a não aquisição das imagens de OCT no protocolo de volume, impediu a segmentação das camadas da retina e a produção das imagens en face. As imagens em face poderiam mostrar danos nas camadas externas correlacionados às alterações vistas no NearInfrared.

CONCLUSÕES

Não foram observadas alterações na SD-OCT dos pacientes estudados, mas hiperreflectividade no InfrarRed foi encontrada em uma parcela considerável, apesar de não termos conseguido relacioná-la às variáveis da HCQ. Não houve correlação entre a dose cumulativa ou tempo de uso da HCQ provavelmente pela exposição a droga por curto período. Com mais estudos prospectivos e a visualização de cortes sagitais e longitudinais da retina poderemos, no futuro, determinar se o NIR é o exame que demonstra alterações precoces nos usuários de HCQ.

Setenta e seis porcento das crianças e jovens com LESJ apresentaram critério para DED, sendo apenas 8,7% sintomáticos, sendo a pesquisa ativa de DED, com testes específicos, recomendada durante as avaliações oftalmológicas de rotina para evitar danos na superfície ocular.

Nenhuma relação positiva ou negativa foi encontrada entre medicações, autoanticorpos, sinais, sintomas e tempo de uso, dose cumulativa da HCQ ou DED. Somente uma associação entre DED e o uso de micofenolato mofetil foi encontrada. A ausência de correlações no estudo pode ser devido a pequena amostra estudada.

Mais estudos são essenciais para a verificação dos critérios DED para adolescentes e crianças, pois podem ter um impacto significativo na vida do paciente e devem ser incluídos como um possível classificador de dano oftalmológico, além das possibilidades de compor novas recomendações na avaliação destes pacientes pediátricos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELBAKY, M. S. E. et al. Frequency and risk factors for hydroxychloroquine retinopathy among patients with systemic lupus erythematosus. **Egypt J Intern Med.** v. 33, n. 1, p. 18, 2021.
- ACUÑA, K. et al. Functional Near-Infrared Spectrometry as a Useful Diagnostic Tool for Understanding the Visual System: A Review. **J Clin Med.** v. 13, n. 1, p. 282, 2024.
- ALLAHDINA, A. M. et al. Longitudinal changes in eyes with hydroxychloroquine retinal toxicity. **Retina.** v. 39, n. 3, p. 473-484, 2019.
- AL-MAYOUF, S. M.; AL-HEMIDAN, A. I. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus in children. **Saudi Med J.** v. 24, n. 9, p. 964-6, 2003.
- ARINGER, M. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology.** v. 71, n. 9, p. 1400-12, 2019.
- BALASOPOULOU, A. et al. A molecular epidemiological analysis of adenoviruses from excess conjunctivitis cases. **BMC Ophthalmology.** v. 17, n. 1, 2017.
- BALEVIC, S. J. et al. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine in paediatric lupus: data from a novel, direct-to-family clinical trial. **Lupus Science and Medicine.** v. 9, n. 1, 2022.
- BANDEIRA, M. et al. Relationship between Damage Accrual, Disease Flares and Cumulative Drug Therapies in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus.** v. 15, n. 8, p. 515-20, 2006.
- CABRAL, R. T. S. et al. Evaluation of toxic retinopathy caused by antimalarial medications with spectral domain optical coherence tomography. **Arq Bras Oftalmol.** v. 82, n. 1, p. 12-17, 2019.
- CHEN, A. et al. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjogren syndrome: A cross-sectional analysis. **Medicine (Baltimore).** v. 95, n. 28, p. e4218, 2016.
- CHENG, T. et al. Clinical features of ocular damage in systemic lupus erythematosus and risk factors for hydroxychloroquine-related complications. **Surv Ophthalmol.** v. 69, n. 5, p. 733-742, 2024.
- CHEW, A. L. et al. Perifoveal interdigitation zone loss in hydroxychloroquine toxicity leads to subclinical bull's eye lesion appearance on near-infrared reflectance imaging. **Doc Ophthalmol.** v. 136, n. 1, p. 57-68, 2018.
- CHIOU, Y. R. et al. Risks of posterior segment ocular ischaemic events in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study in Taiwan. **British Journal of Ophthalmology.** v. 107, n. 11, p. 1687-1692, 2022.

- COURSEY, T. G.; DE PAIVA, C. S. Managing Sjögren's Syndrome and non-Sjögren Syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy. **Clin Ophthalmol.** v. 8, p. 1447-1458, 2014.
- DAMMACCO, R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. **Clin Exp Med.** v. 18, n. 2, p. 135-149, 2018.
- DAVE, M. et al. Global prevalence estimates of three chronic musculoskeletal conditions: club foot, juvenile idiopathic arthritis and juvenile systemic lupus erythematosus. **Pediatr Rheumatol.** v. 18, n. 49, 2020.
- DIAS-SANTOS, A. et al. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus patients: a paradigm shift based on the experience of a tertiary referral center. **Lupus.** v. 29, n. 3, p. 283-9, 2020.
- DING, H. J. et al. Hydroxychloroquine-related retinal toxicity. **Rheumatology(Oxford).** v. 55, n. 6, p. 957-967, 2016.
- FALCONE, P. M.; PAOLINI, L.; LOU, P. L. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. **Ann Ophthalmol.** v. 25, n. 10, p. 385-388, 1993.
- FANOURIAKIS, A. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. **Annals of the Rheumatic Diseases.** v. 83, n. 1, p. 15-29, 2023.
- FERRARA, D. C. et al. Multimodal fundus imaging in heredodystrophic and degenerative diseases of the retina. **Rev Bras Oftalmol.** v. 68, n. 5, p. 309-17, 2009.
- FRAGA, M. M. et al. Alterações oftalmológicas decorrentes do tratamento do lúpus eritematoso sistêmico juvenil. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 51, n. 6, p. 554-7, 2011.
- GAWDAT, G. et al. Ocular Manifestations in Children with Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. **Semin Ophthalmol.** v. 33, n. 4, p. 470-476, 2018.
- GOGINSKI, J. et al. Dry eye in systemic lupus erythematosus patients. **Rev Bras Oftalmol.** v. 78, n. 5, p. 293-296, 2019.
- HSU, C. S. et al. Risks of ophthalmic disorders in patients with systemic lupus erythematosus - a secondary cohort analysis of population-based claims data. **BMC Ophthalmol.** v. 20, n. 1, p. 96, 2020.
- JAWAHAR, N. et al. Epidemiology of disease-activity related ophthalmological manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review. **Lupus.** v. 30, n. 14, p. 2191-2203, 2021.
- KLEJNBERG, T.; MORAES JUNIOR, H. V. Alterações oculares nos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico em acompanhamento ambulatorial [Ophthalmological alterations in outpatients with systemic lupus erythematosus]. **Arq Bras Oftalmol.** v. 69, n. 2, p. 233-237, 2006.
- LACAVA, A. C. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados [Ocular

complications of chloroquine and derivatives therapy]. **Arq Bras Oftalmol.** v. 73, n. 4, p. 384-389, 2010.

LALLY, D. et al. Expanded spectral domain-OCT findings in the early detection of hydroxychloroquine retinopathy and changes following drug cessation. **International journal of retina and vitreous.** v. 2, n. 18, 2016.

LEMP, M. A. Epidemiology and classification of dry eye. **Adv Exp Med Biol.** v. 438, p. 791-803, 1998.

LENFANT, T. et al. Risk factors for hydroxychloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus: a case-control study with hydroxychloroquine blood-level analysis. **Rheumatology.** v. 59, n. 12, p. 3807-16, 2020.

MARMOR, M. F. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. **Arch Ophthalmol.** v. 130, n. 4, p. 461-469, 2012.

MARMOR, M. F. et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). **Ophthalmology.** v. 123, n. 6, p. 1386-1394, 2016.

MARMOR, M. F.; MELLES, R. B. Disparity between visual fields and optical coherence tomography in hydroxychloroquine retinopathy. **Ophthalmology.** v. 121, n. 6, p. 1257-1262, 2014.

MELLES, R. B.; MARMOR, M. F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. **JAMA Ophthalmol.** v. 132, n. 12, p. 1453-1460, 2014.

MENDES, L. E. et al. Alterações oculares no lúpus eritematoso sistêmico. **Arq Bras Oftalmol.** v. 61, n. 6, p. 713-716, 1998.

MIRANDA, A. F. et al. Rastreio da Retinotoxicidade pela Hidroxicloroquina. **Revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.** v. 38, n. 2, 2014.

NIKOLAIDOU, A. et al. Ocular manifestations of Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review. **Eye (Lond).** v. 39, n. 6, p. 1056-1069, 2025.

ONG TONE, S. et al. Evaluation of Dry Eye Disease in Children With Systemic Lupus Erythematosus and Healthy Controls. **Cornea.** v. 38, n. 5, p. 581-586, 2019.

PALEJWALA, N. V.; WALIA, H. S.; YEH, S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. **Autoimmune Dis.** v. 20, n. 12, p. 290898, 2012.

PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism.** v. 64, n. 8, p. 2677-86, 2012.

PREBLE, J. M.; SILPA-ARCHA, S.; FOSTER, C. S. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Ophthalmol.** v. 26, n. 6, p. 540-545, 2015.

RASMUSSEN, A. et al. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome-Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. **ACR Open Rheumatol.** v. 1, n. 5, p. 292-302, 2019.

RAVELLI, A. et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. **Arthritis Rheum.** v. 49, n. 4, p. 501-507, 2003.

READ, R. W. Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. **Ocul Immunol Inflamm.** v. 12, n. 2, p. 87-99, 2004.

RODRIGUES FONSECA, A. et al. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Adv Rheumatol.** v. 59, n. 1, p. 20, 2019.

SHIBOSKI, C. H. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. **Arthritis & Rheumatology.** v. 69, n. 1, p. 35-45, 2016.

SHIMAZAKI, J. Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** v. 59, n. 14, p. des7-des12, 2018.

SILPA-ARCHA, S.; LEE, J. J.; FOSTER, C. S. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. **Br J Ophthalmol.** v. 100, n. 1, p. 135-141, 2016.

SILVA, C. A. et al. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. **Expert Rev Clin Immunol.** v. 12, n. 3, p. 301-313, 2016.

SILVA, C. A.; AVCIN, T.; BRUNNER, H. I. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. **Arthritis Care Res (Hoboken).** v. 64, n. 12, p. 1787-1793, 2012.

SUKKARIEH, G. et al. The Role of Near-Infrared Reflectance Imaging in Retinal Disease: A Systematic Review. **Survey of Ophthalmology.** v. 68, n. 3, p. 313-331, 2023.

TALAT, L.; LIGHTMAN, S.; TOMKINS-NETZER, O. Ischemic retinal vasculitis and its management. **J Ophthalmol.** v. 2014, p. 197675, 2014.

TOUMA, Z.; UROWITZ, M. B.; GLADMAN, D. D. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index-50 website. **J Rheumatol.** v. 40, n. 5p. 733, 2013.

TSENG, C. H. et al. Systemic Lupus Erythematosus and Risk of Dry Eye Disease and Corneal Surface Damage: A Population-Based Cohort Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health.** v. 20, n. 5, p. 3776-96, 2023.

WHO. **Guideline:** Assessing and Managing Children at Primary Health-Care Facilities to Prevent Overweight and Obesity in the Context of the Double Burden of Malnutrition: Updates for the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI). Geneva: World Health Organization; 2017.

WOLFE, F.; MARMOR, M. F. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res** (Hoboken). v. 62, n. 6, p. 775-784, 2010.

WONG, K. L.; PAUTLER, S. E.; BROWNING, D. J. Near-infrared reflectance bull's eye maculopathy as an early indication of hydroxychloroquine toxicity. **Clin Ophthalmol**. v. 9, p. 521-525, 2015.

YOUSSEF, M. M. et al. Value of Microperimetry in Detecting Early Retinal Toxicity of Hydroxychloroquine in Children with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. **Ophthalmologica**. v. 237, n. 3, p. 180-184, 2017.

APÊNDICE A - ARTIGO SUBMETIDO – para revista **Lupus** em 28 de fevereiro de 2025

LUPUS



Lupus
An international Journal

**OCULAR FINDINGS IN CHILDREN WITH JUVENILE
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A BRAZILIAN
TERTIARY CARE HOSPITAL**

Journal:	<i>Lupus</i>
Manuscript ID	LUP-25-095
Manuscript Type:	Pediatric Lupus
Date Submitted by the Author:	28-Feb-2025
Complete List of Authors:	Fonseca Graça da Silva, Alessandra; Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Pediatrics; Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Pediatrics Coelho da Silva, Sandra; Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Pediatrics Fonseca, Adriana R.; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatrics Roisman, Luiz; private medical office, Ophthalmology Dutra Rossetto, Julia ; Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Pediatrics Sztajnbowk, Flavio; Universidade Federal do Rio de Janeiro Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Pediatrics
Keyword:	juvenile lupus, children, hydroxychloroquine, dry eye
Abstract:	<p>Purpose: To describe ocular findings, including dry eye disease (DED) and evaluation of antimalarial retinal toxicity, in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) patients followed in a Brazilian referral tertiary-care centre.</p> <p>Methods: This cross-sectional study included 46 JSLE patients under 18 years of age, consecutively recruited between 2020 and 2023, from two university centers. Ophthalmological evaluations included best-corrected visual acuity, tear film break-up time (BUT), Schirmer test, anterior biomicroscopy with fluorescein staining using van Bijsterveld scores, applanation tonometry, fundus examination, and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). DED was defined using the 2006 Japanese Dry Eye Society criteria, and the ocular Sjögren's syndrome's crieteria for dry eye. Associations between clinical, laboratory, and ocular findings were analyzed.</p> <p>Results: Of the 46 patients (84.8% female; median age: 10 years), 76.1% met DED criteria, with 21.7% showing Schirmer test abnormalities (<10 mm). BUT <5 seconds was identified in 76%, and 45.65% had abnormal fluorescein staining. Only 8.7% reported symptoms of dry eye. No significant retinal abnormalities were detected on SD-OCT. The median HCQ cumulative dose was 204g and the median time of its use was 2 years. A significant association between mycophenolate use and DED was identified ($p = 0.041$). No correlation was found between DED and antibody levels, complement levels, or corticosteroid use.</p> <p>Conclusion: DED is highly prevalent and frequently asymptomatic in</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

pediatric JSLE patients, emphasizing the need for routine ophthalmologic evaluations. The absence of SD-OCT abnormalities in this cohort aligns with low HCQ exposure, but further studies are needed to validate current adult-based screening guidelines in children.
Keywords: lupus, hydroxychloroquine, dry eye disease, children

SCHOLARONE™
Manuscripts

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

Ocular findings in children with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus in a Brazilian Tertiary-Care Hospital

Alessandra Fonseca Graça da Silva¹, Sandra Valéria Coelho da Silva², Adriana Rodrigues da Fonseca³, Luiz Roisman⁴, Julia Dutra Rossetto⁵, Flavio Roberto Sztajnbok³

- 1- Posgraduate student from Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Pediatric Rheumatologist from Hospital Universitário Gaffré e Guinle, Brazil
- 2- Statistics professional from Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Brazil
- 3- Pediatrics Professor from Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Brazil
- 4- Orbit Ophthalmology Learning, Brazil
- 5- Ophthalmologist from Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

Abstract

Purpose: To describe ocular findings, including dry eye disease (DED) and evaluation of antimalarial retinal toxicity, in juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) patients followed in a Brazilian referral tertiary-care centre.

Methods: This cross-sectional study included 46 JSLE patients under 18 years of age, consecutively recruited between 2020 and 2023, from two university centers. Ophthalmological evaluations included best-corrected visual acuity, tear film break-up time (BUT), Schirmer test, anterior biomicroscopy with fluorescein staining using van Bijsterveld scores, applanation tonometry, fundus examination, and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). DED was defined using the 2006 Japanese Dry Eye Society criteria, and the ocular Sjögren's syndrome's criteria for dry eye. Associations between clinical, laboratory, and ocular findings were analyzed.

Results: Of the 46 patients (84.8% female; median age: 10 years), 76.1% met DED criteria, with 21.7% showing Schirmer test abnormalities (<10 mm). BUT <5 seconds was identified in 76%, and 45.65% had abnormal fluorescein staining. Only 8.7% reported symptoms of dry eye. No significant retinal abnormalities were detected on SD-OCT. The median HCQ cumulative dose was 204g and the median time of its use was 2 years. A significant association between

1

2

3 mycophenolate use and DED was identified ($p = 0.041$). No correlation was found
4 between DED and antibody levels, complement levels, or corticosteroid use.

5

6

7 **Conclusion:** DED is highly prevalent and frequently asymptomatic in pediatric
8 JSLE patients, emphasizing the need for routine ophthalmologic evaluations. The
9 absence of SD-OCT abnormalities in this cohort aligns with low HCQ exposure,
10 but further studies are needed to validate current adult-based screening
11 guidelines in children.

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

Introduction

Juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) is an autoimmune disease, characterized by systemic symptoms and multi-organ involvement.

Ophthalmological manifestations of JSLE involve multiple ocular structures, with hydroxychloroquine-induced maculopathy being particularly concerning due to its progressive and irreversible nature. Studies have shown that macular damage can continue to progress even after discontinuation of therapy, highlighting the importance of early detection to prevent permanent vision loss¹⁻³. Advanced imaging techniques, such as Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT), are considered the gold standard for detecting early signs of toxicity⁴. Current guidelines from the American Academy of Ophthalmology, designed for adults, recommend annual screening for patients at higher risk of retinopathy from the beginning of therapy, while those without risk factors start after five years⁵. However, the applicability of these recommendations in pediatric populations remains underexplored and requires further validation to address the unique challenges of managing hydroxychloroquine use in children.

Dry eye disease (DED) is another prevalent ocular complication in SLE, defined as a multifactorial disease of the tear film and ocular surface, leading to symptoms of discomfort, visual disturbance, and potential ocular surface damage⁶⁻⁸. In adults with SLE, keratoconjunctivitis sicca, defined as the presence of symptoms plus two abnormal tear tests, has been reported as common, usually associated with secondary Sjögren's syndrome (sSS)^{9,10}. However some evidence suggests that SLE itself may be a stronger predictor of DED than sSS.⁷

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

Historical studies have reported the prevalence of DED in up to one-third of adult SLE patients, with more recent studies estimating a lower prevalence of 12.4¹¹. In JSLE, the frequency of DED might be higher; however, robust data in pediatric populations remain scarce. To date, only one study has reported that 40% of JSLE patients exhibit signs of DED based on Schirmer test results.¹² Diagnostic criteria for DED, including tear film break-up time (BUT), fluorescein staining, lissamine green staining, and Schirmer test abnormalities, have primarily been validated in adult populations. Guidelines from the Japanese Dry Eye Society (JDES)⁸ and the American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) or Sjögren's syndrome are commonly employed but may not be entirely applicable to children.¹³

This study aims to address these gaps by describing ocular findings in JSLE patients followed at a tertiary-care referral center in Brazil. It further seeks to evaluate associations between clinical, laboratory, and ophthalmological findings, with a focus on dry eye disease and retinal toxicity secondary to hydroxychloroquine use.

Material and Methods

This cross-sectional observational study evaluated patients with JSLE who were consecutively recruited between 2020 and 2023 from the Pediatric Rheumatology clinics of two university centers (IPPMG/UFRJ and NESA/UERJ). Eligibility criteria included meeting the clinical and laboratory Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria¹⁴, with participants aged up to 18 years. Patients with a history of maculopathy or significant refractive errors exceeding ± 6.00 diopters (myopia or hyperopia) were excluded.

Data Collection

Demographic and clinical data included age, sex, anthropometric measurements, nutritional classification (per WHO 2006 criteria)¹⁵, age at disease onset, age at diagnosis, and clinical and immunological SLICC criteria. Additional variables included anti-SSA, anti-SSB, comorbidities, medication use (including corticosteroids, immunosuppressants, biologics, and hydroxychloroquine [HCQ]), cumulative HCQ dose, and treatment duration.

1
2
3
4
5

Disease activity was assessed using the SLEDAI-2K tool¹⁶, and damage index scores were determined using the SLICC/ACR-DI¹⁷.

6
7
8

Ophthalmological Evaluation

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

The ophthalmological assessment was performed independently of rheumatological evaluations and included the following: best-corrected visual acuity (BCVA), tear film break-up time (BUT), anterior biomicroscopy with fluorescein staining using van Bijsterveld scores (Figure 1), Schirmer test, applanation tonometry, fundus examination, NIR imaging, and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). The active questioning about dry eye symptoms were made.

22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

The Schirmer test was conducted before the administration of eye drops and classified as follows: normal (≥ 10 mm after 5 minutes), mild dry eye (5–10 mm after 5 minutes), and severe dry eye (<5 mm after 5 minutes)¹⁸. DED was defined using the 2006 Japanese Diagnostic Criteria for Dry Eye and the ACR/EULAR classification for Sjögren's syndrome (Figures 2 and 3). Sjögren's syndrome was ruled out in patients with negative anti-SSA/SSB antibodies.

32
33

Figure 1

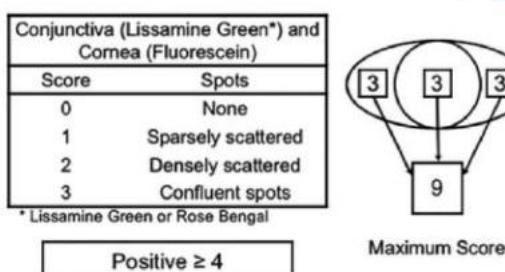
43
44

Figure 2

ACR-EULAR classification criteria for sSS

45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Item	
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score ≥ 1 (based on number of foci per 4 mm^3)	3
Presence of anti-SSA antibodies	3
Schirmer $\leq 5 \text{ mm}/5\text{min}$ on at least one eye	1
Unstimulated whole saliva flow rate $\leq 0,1\text{ml}/\text{min}$ (according to Navazesh and Kumar method)	1
Ocular staining score ≥ 5 (or van Bijsterfeld score ≥ 4) on at least one eye	1
The classification of SS applies to any individual who meets the inclusion criteria, does not have any condition listed as exclusion criteria, and who has a score ≥ 4 when summing the weights from the above items	

1
2
3

Shiboski CH, et al, 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27785888; PMCID: PMC5650478.

4
5
6

Figure 3

7
8
9

2006 Japanese Diagnostic Criteria for Dry Eye

10
11
12

1. Subjective Symptoms
 2. Tear Functions
 - 1) Schirmer test \leq 5mm (5 minutes)
 - 2) Tear film break up time (BUT) \leq 5 seconds – subject who meets either criteria 1 and 2 is considered to fulfill that criteria
 3. Vital Staining
- Lissamine green, Rose Bengal, fluorescein staining – a staining score of more than 3 points out of 9 is considered to be positive.

13
14
15
16
17
18
19
20
21

Jun Shimazaki; Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(14):DES7-DES12.

22
23
24

Imaging Techniques

25
26
27

SD-OCT imaging was conducted using a Spectralis device (Heidelberg, Germany). Each patient underwent two scans to ensure optimal signal quality and minimize segmentation or centering errors. Images were analyzed for alterations in the photoreceptor layer, including ellipsoid zone irregularities and disruptions in the RPE.¹⁹ Measurements included macular volume, total macular thickness, central macular thickness, inner and outer macular ring thickness, outer retinal layer thickness, outer nuclear layer thickness, and RPE characteristics. Image interpretation was conducted by a masked retina specialist.

28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

Statistical Analysis

47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21. Continuous variables were summarized using range, mean \pm standard deviation, or median with interquartile range, depending on the data distribution and results of normality tests. Categorical variables were presented as absolute frequencies and percentages. Differences between continuous variables were assessed using the Mann-Whitney U test. Logistic regression was used in the categorical variables. The difference was considered

1. Subjective Symptoms	○	✗	○	○
2. Tear Function Abnormalities	○	○	✗	○
3. Vital Staining	○	○	○	✗
Diagnosis of Dry Eye			Definite dry eye	Probable dry eye

1

2

3

4

5

6

7

8

9

statistically significant when $p < 0.05$. The Kruskall-Wallis and Wilcoxon tests with Bonferroni correction were also performed at a 5% significance level.

10

11

12

13

14

15

16

17

Ethical Considerations

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

This study received approval from the Research Ethics Committees (CEP) of the participating institutions and the National Research Ethics Commission (CONEP, CAAE 40850120.0.0000.5264).

Results

A total of 46 consecutive patients were enrolled in the study, including 39 females (84.8%) and 43 African-Latin-American individuals (93.5%). The median age at diagnosis was 10 years (range 6–18 years, IQR 3), with a median disease duration at enrollment of 38.5 months (range 2–112 months, IQR 32) (Table 1). The median SLEDAI score at the time of evaluation was 2 (range 0–16, IQR 5). Nine patients had permanent damage according to the SLICC ACR-DI.

Clinical and laboratory findings are detailed in Table 2. Antinuclear antibodies (ANA) were detected in 44 patients (95.7%), anti-dsDNA antibodies in 22 (47.8%), and 24 (52.2%) tested positive for anti-SSA antibodies.

The mean cumulative HCQ dose was 204 g, for a median period of 2 years (range 0–9 years, IQR 4). Only ten participants had been using HCQ for periods between 5 and 10 years (Table 4). Additional treatments are described in Table 3.

SD-OCT was performed in 32 patients. Among them, one presented abnormality suggestive of previous vasculitis sequelae. No acute retinitis, optic neuritis, scleritis, glaucoma, drusen, macular epithelial atrophy, or sequelae from vascular occlusion were identified. No HCQ toxicity signs were identified.

Dry eye disease (DED) symptoms were reported by four patients (8.7%). Tear break-up time (BUT) less than 5 seconds was identified in 35 patients (76.1%), while 11 patients (23.9%) had van Bijsterveld scores of 4 or greater, and 21 (45.65%) had positive fluorescein staining. Abnormal Schirmer test results (less than 5 mm in 5 minutes) were observed in 10 patients (21.75%). Based on the 2006 Japanese Dry Eye Society (JDES) criteria, 35 patients (76.1%) met the definition of DED. According to sSSS diagnostic criteria, 15 patients (32.6%) were classified as having DED (Table 5).

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

Patients with DED had longer median SLE durations compared to those without DED, regardless of the classification used (41 months using JDES 2006 criteria and 38.5 months using sSS criteria, versus 33 months and 32 months, respectively).

No correlations were identified between DED and serum antibodies, complement levels, or the use of medications such as corticosteroids and other immunosuppressants. Additionally, no significant relationships were found between DED and SLEDAI or SLICC Damage Index scores.

Discussion

This study highlights the ocular manifestations of JSLE, with a particular focus on the high prevalence of DED and its often asymptomatic presentation in pediatric patients, in addition to show the absence of SD-OCT abnormalities related to HCQ toxicity. While ocular involvement in JSLE is well-documented in adults, data specific to children remain limited, making these findings especially relevant to improving care in this population.

DED was identified in 76.1% of patients based on JDES criteria, yet only 8.7% reported symptoms, highlighting the need for proactive screening. The asymptomatic nature of DED in children underscores the importance of routine ophthalmologic assessments to avoid missed diagnoses. A significant association was found between DED and using mycophenolate mofetil (MMF) ($p = 0.041$), suggesting that this immunosuppressant might contribute to ocular surface instability. However, the mechanisms underlying this association remain unclear and require further study. Interestingly, no correlations were observed between DED and other factors, such as corticosteroid use, complement levels, or antibody titers, reflecting the multifactorial nature of the condition in JSLE. These findings emphasize the need for further research to clarify the drivers of DED in pediatric patients.

In terms of retinal findings, SD-OCT did not detect structural abnormalities, including changes typically associated with HCQ toxicity. This is consistent with the short duration of HCQ use (median: 2 years) and the cumulative doses, which were below thresholds linked to retinopathy. Prior studies indicate that HCQ toxicity typically occurs after cumulative doses exceeding 1000 g or treatment

1
2
3
4
5
6
7
8
9

durations over 5 years, which aligns with our findings^{20,21}. However, the absence of *en face* imaging limited the ability to detect subtle changes, such as alterations in the ellipsoid zone, which could further inform the understanding of subclinical retinal involvement.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

While this study offers valuable insights, its limitations include a small sample size, the relatively short duration of HCQ exposure, and the lack of a control group, which restrict the generalizability of its findings. Additionally, the absence of advanced imaging techniques, such as *en face* analysis and electrophysiological testing, limited the scope of retinal assessments.

Despite these limitations, this study underscores the high prevalence of asymptomatic DED in pediatric JSLE patients and highlights the importance of routine ophthalmologic evaluations. Closer monitoring and the integration of complementary tests, such as electrophysiology, could improve early intervention strategies and reduce the risk of long-term visual impairment in this vulnerable population.

References

1. Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(4):384-389. doi:10.1590/S0004-27492010000400019
2. Lally DR, Heier JS, Baumal C, et al. Expanded spectral domain-OCT findings in the early detection of hydroxychloroquine retinopathy and changes following drug cessation. *Int J Retin Vitr.* 2016;2(1):1-11. doi:10.1186/s40942-016-0042-y
3. Falcone PM, Paolini L, Lou PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol.* 1993;25(10):385-8.
4. Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(4):461-469. doi:10.1001/archophthalmol.2011.371
5. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
6. Lemp MA (1998): Epidemiology and classification of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 438: 791–803.
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
6. Lemp MA (1998): Epidemiology and classification of dry eye. *Adv Exp Med Biol* 438: 791–803.
7. Read RW (2004): Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 12: 87–99.
8. Jun Shimazaki; Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59(14):DES7-DES12.
9. Coursey TG, de Paiva CS. Managing Sjogren's syndrome and nonSjogren syndrome dry eye with anti-inflammatory therapy. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1447–58.
10. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis* 2012; 2012:290898.
11. Preble JM, Silpa-Archa S, Foster CS. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(6):540-545. doi:10.1097/ICU.0000000000000209
12. Gawdat G, El-Fayoumi D, Marzouk H, Farag Y. Ocular Manifestations in Children with Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(4):470-476. doi:10.1080/08820538.2017.1301497
13. Shibuski CH, Shibuski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27785888; PMCID: PMC5650478.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473
15. Guideline: Assessing and Managing Children at Primary Health-Care Facilities to Prevent Overweight and Obesity in the Context of the Double Burden of Malnutrition: Updates for the Integrated Management of

- 1
2
3 Childhood Illness (IMCI). Geneva: World Health Organization; 2017. Table
4 1, World Health Organization (WHO) classification of nutritional status of
5 infants and children. Available from:
6
7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487900/table/fm.s1.t1/>
- 8
9
10 16. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic Lupus Erythematosus
11 Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 Website. *J Rheumatol.*
12 2013;40(5):733. doi:10.3899/jrheum.130030
- 13
14 17. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, et al. Assessment of damage in
15 juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter cohort study.
16 *Arthritis Care Res.* 2003;49(4):501-507. doi:10.1002/art.11205
- 17
18 18. Goginski, J., Gonçalves, L. A. P., Neppel, A., Lemes, M. A., Longo, S.,
19 Furlan, F., & Skare, T.. (2019). Dry eye in systemic lupus erythematosus
20 patients. *Revista Brasileira De Oftalmologia*, 78(5), 293–296.
21 <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20190147>
- 22
23 19. Ahn SJ, Ryu SJ, Lim HW, Lee BR. TOXIC EFFECTS OF
24 HYDROXYCHLOROQUINE ON THE CHOROID: Evidence From
25 Multimodal Imaging. *Retina*. 2019 May;39(5):1016-1026. doi:
26 10.1097/IAE.0000000000002047. PMID: 29373341.
- 27
28 20. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC,
29 Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD,
30 Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC,
31 Morand EF, Moroni G, Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra
32 S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M,
33 Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani
34 A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT.
35 EULAR recommendations for the management of systemic lupus
36 erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29.
37 doi: 10.1136/ard-2023-224762. PMID: 37827694.
- 38
39 21. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy
40 of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and
41 Hydroxychloroquine Retinopathy
- 42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2 Tabel 1. General characteristics of JSLE patients
3

4 Characteristics	
5 Total of patients	46
6 Female/male sex ratio	5,5:1
7 African-latin-american (n - %)	43 – (93.5%)
8 Caucasian	3 – (6.5%)
9 Age at diagnosis (median, years)	10 (6-15, IQR 3)
10 Age at visit (median, years)	14 (8-18, IQR 4)
11 Time of illness (mean, SD, months)	55,47 (+36.82)

12 IQR – Interquartile range
13
14
15
16
1718 Tabel 2. Clinical and laboratory findings in JSLE patients
19

20 Characteristics	
21 Acute or subacute cutaneous lupus	26 (56.5%)
22 Chronic cutaneous lupus	1 (2.2%)
23 Alopecia	12 (26.1%)
24 Oral ulcers	18 (39.1%)
25 Articular disease	30 (65.2%)
26 Serositis	12 (26.1%)
27 Nephritis	25 (54.35%)
28 Neurologic disease	8 (17.4%)
29 Hemolytic anemia	15 (32.6%)
30 Change in nutritional status	15 (32.6%)
31 ANA	44 (95.7%)
32 Anti-dsDNA	22 (47.8%)
33 Anti-SSA/Ro	20/44 (45.45%)
34 Anti-SSB/La	8/44 (18.2%)
35 Anti Sm	15 (32.6%)
36 Antiphospholipid	12 (26.1%)
37 Direct coombs test	7 (15.2%)
38 Low complement	27 (58.7%)
39 Leukopenia	15 (32.6%)
40 Thrombocytopenia	10 (21.75%)
41 Change in nutritional status	15 (32.6%)
42 SLEDAI (median)	2 (0-16), IQR 4
43 SLICC damage (SLICC DI)	9 (19.6%)
44 SLICC DI (median)	0 (0-3) IQR 0

50 Nutritional status: thinness, overweight and obese individuals; MMF: mycophenolate mofetil;
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Tabel 3. Treatments used

	N (%)
Methylprednisolone	24 (52.2%)
Cyclophosphamide	17 (36.9%)
Mycophenolate	35/46 (76%)
Cyclosporine A	7 (%)
Azathioprine	8 (17.4%)
Rituximab	6 (13%)
Duration of prednisolone use (months)	20.95 (0-108), IQR 4
Use of corticosteroid therapy > 1 year	24 (52.2%)

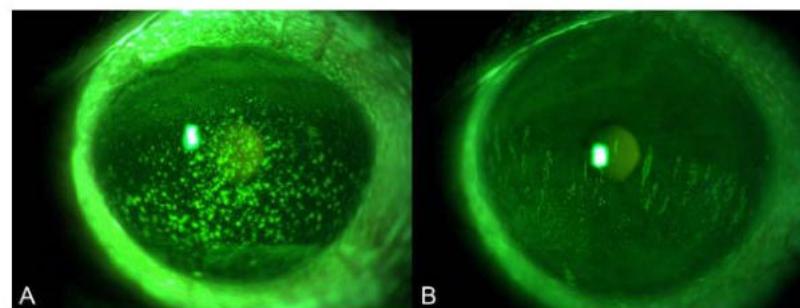
20
21 Tabel 4. Hydroxychloroquine findings

	N (%)
HCQ time of use (median, years)	2 (0-9), IQR 4
Cumulative HCQ dose (median, g)	204 (6-709.25)
Use of HCQ for less than 5 years	36 (78.25%)
Use of HCQ between 5 and 10 years	10 (21.75%)

31
32 Tabel 5. Symptom and eye examination findings

Exams	N(%)
Abnormal eye fundus	3 (6.5%)
Abnormal tonometry	2 (4.35%)
Dry eye symptoms	4 (8.7%)
OCT abnormal exam	1 (3.13%)
BUT < 5 sec	35 (76%)
Abnormal fluorescein	21 (45.65%)
vBS	11 (23.9%)
Schirmer < 5 mm	10 (21.75%)
Schirmer and BUT changes	8 (17.4%)
Schirmer and Fluorescein changes	5 (10.85%)

49
50 Dry eye symptoms: redness, foreign body sensation, ocular itching, discomfort when reading
51 or watching television; vBS: van Bijsterveld score; fluorescein changes: more than 3 points of keratitis



Photographs of two dry eye patients showing different patterns of staining. Representative figure from :
Marco Pellegrini, Federico Bernabei, Fabiana Moscardelli, Aldo Vagge, Riccardo Scotto, Cristina Bovone,
Vincenzo Scoria, Giuseppe Giannaccare; Assessment of Corneal Fluorescein Staining in Different Dry Eye
Subtypes Using Digital Image Analysis. Trans. Vis. Sci. Tech. 2019;8(6):34.

<https://doi.org/10.1167/tvst.8.6.34>.

442x170mm (38 x 38 DPI)

APÊNDICE B - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 2012 (SLICC)

Lupus cutâneo agudo: Eritema malar lúpico (o exantema discoide malar não conta), lúpus bolhoso, variante da necrólise epidérmica tóxica do LES, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotossensível (na ausência de dermatomiosite)	
<i>ou</i>	
Lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme sem induração, lesões anelares policíclicas que desaparecem sem deixar cicatrizes, as vezes com despigmentação ou telangiectasias pós-inflamatórias)	
Lupus cutâneo crônico: Exantema discoide clássico, exantema discoide localizado (acima do pescoço), exantema discoide generalizado (acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica (profunda), lúpus mucoso, lúpus eritematoso tumido, lúpus de frieiras	
<i>ou</i>	
Lúpus discoide/sobreposição de líquen plano	
Alopecia não cicatricial: Espessamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos quebrados visíveis (na ausência de outras causas, como alopecia areata, substâncias químicas, deficiência de ferro e alopecia androgenética)	
Úlcera orais (palato e/ou língua) ou nasais [na ausência de outras causas, como vasculite, doença de Behcet, infecção (vírus do herpes), doença intestinal inflamatória, artrite reativa e alimentos ácidos]	
Doença articular: Sinovite comprometendo 2 articulações ou mais (edema ou derrame)	
<i>ou</i>	
Sensibilidade em 2 articulações ou mais e pelo menos 30 minutos de rigidez matinal	
Serosite: Pleurisia típica por mais de 1 dia, derrames pleurais ou atrito pleural	
<i>ou</i>	
Dor pericárdica típica (dor em decúbito que melhora ao sentar inclinado para a frente) durante > 1 dia, derrame pericárdico, atrito pericárdico ou pericardite por eletrocardiografia na ausência de outras causas (p. ex., infecção, uremia)	
Nefrite: Relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500 mg de proteína em 24 horas ou presença de cilindros hemáticos.	
Neuropsiquiátrico :Inclui um dos seguintes: convulsão, psicose, mielite, mononeurite múltipla (na ausência de outras causas como vasculite primária), neuropatia periférica ou de nervos cranianos (na ausência de outras causas como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus), estado confusional agudo (na ausência de outras causas como tóxico-metabólicas, uremia e drogas).	
Anemia hemolítica	
Leucopenia <4.000 ou linfopenia <1.000, na ausência de outras possíveis causas	
Plaquetopenia < 100.000, na ausência de causas conhecidas	

Imunológicos:

ANA	
Ac Anti-DNA dupla hélice	
Ac anti-Sm	
Anticorpo anti-fosfolípide – qualquer um dos seguintes auto-anticorpos:	
• Anticoagulante lúpico • VDRL falso positivo • Anti-cardiolipina em médios ou altos títulos (IgA, IgG ou IgM) • Anti-β2 glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)	
Redução sérica do complemento • C3 baixo • C4 baixo • CH50 baixo	
Teste de Coombs direto positivo • Na ausência de anemia hemolítica	

APÊNDICE C - ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 2000 (SLEDAI-2K)

8	Convulsão – início recente. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir causas como uremia e medicamentos.
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecida, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Leucocitúria- mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção
2	Rash malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo menos um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38º C). Excluir infecções
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos
TOTAL	

Petri et al, Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686.

APÊNDICE D - ÍNDICE DE DANOS PERMANENTES ATRAVÉS DE SLICC/ACR-DI

DEFINIÇÃO DOS ESCORES DO SLICC/ACR-DI^(16, 17)

ESCORE	DEFINIÇÃO
Ocular	
1	Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia.
1	Alteração retinal documentada por oftalmoscopia ou
1	Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico.
Neuropsiquiátrico	
1	Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo ou
1	Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico.
1	Convulsões caracterizadas por movimentos tónicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses.
1 (2)	Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento).
1	Neuropatia crâniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo.
1	Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfincteriano retal e urinário).
Renal	
1	Taxa de filtração glomerular < 50%,
1	Proteinúria ≥ 3,5 g/24 horas ou
3	Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante).
Pulmonar	
1	Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar).
1	Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia).
1	<i>Shrinking lung syndrome</i> (radiografia).
1	Fibrose pleural (radiografia).
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade.
Cardiovascular	
1	Angina pectoris ou angioplastia.
1 (2)	Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento).
1	Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente).
1	Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6).
1	Pericardite por seis meses ou pericardiectomia.
Vascular periférico	
1	Claudição persistente por seis meses.
1	Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual).
1 (2)	Perda tecidual significante (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio).
1	Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa.
Gastrointestinal	
1 (2)	Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, figado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio).
1	Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico.
1	Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal.
1	Constricção esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto.
Musculoesquelético	
1	Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico.
1	Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico.
1	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente.
1 (2)	Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (escore 2 se mais de um evento).
1	Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea.
Dermatológico	
1	Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente.
1	Cicatriz extensa ou panículite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente.
1	Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses.
Falência Gonadal Prematura	
1	Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade.
Diabetes	
1	Requerendo tratamento e independente deste.
Malignidade	
1 (2)	Documentada por exame patológico, excluindo displasia (escore 2 se mais de um sítio).

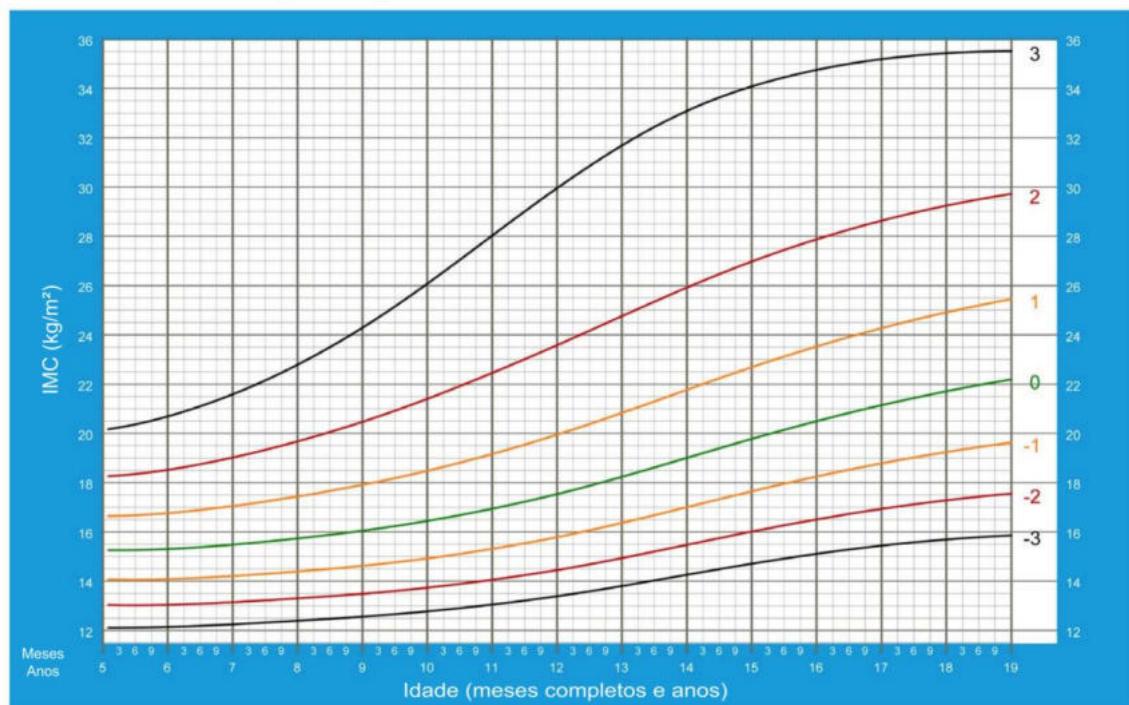
OBSERVAÇÃO - Considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por pelo menos seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de pelo menos seis meses para obterem escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o escore total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercoagulabilidade, HAS, terapêutica do LES e outras co-morbididades.

APÊNDICE E – GRÁFICOS IMC POR IDADE OMS

IMC por idade MENINOS

Dos 5 aos 19 anos (escores-z)

Ministério da Saúde 

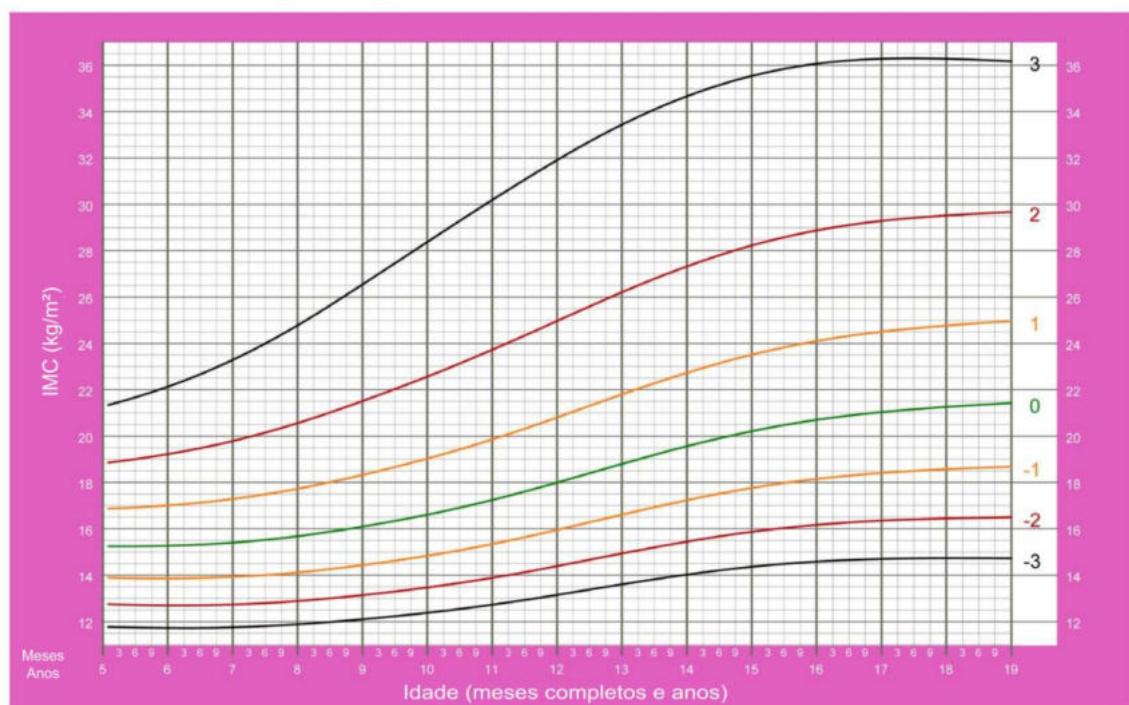


Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

IMC por idade MENINAS

Dos 5 aos 19 anos (escores-z)

Ministério da Saúde 



Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA COM TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL EM TRATAMENTO COM ANTIMALÁRICOS

Pesquisador: ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 40850120.0.0000.5264

Instituição Proponente: Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.156.322

Apresentação do Projeto:

Justificativa para a emenda (Texto retirado do projeto detalhado):

"Dentre os exames realizados para triagem de retinopatia por antimaláricos, o fundo de olho e a campimetria visual apresentam anormalidades já na fase tardia, quando já é encontrada perda visual. A busca por exames que nos informem anormalidades precoces, anteriores a perda de função, faz-se necessária, sendo a SD-OCT uma dessas possibilidades (exame de rápida realização, que não submete o paciente a radiação ionizante, por utilizar luz coerente).

Não há estudos expressivos acerca da toxicidade retiniana por uso de HCQ nos pacientes com LESJ, seus fatores de risco e protocolos de triagem. As atuais recomendações são baseadas nas descritas pela AAO (2016) para adultos, extrapoladas para a faixa etária pediátrica.

Além disso, a determinação de parâmetros de normalidade nas aferições métricas da OCT na faixa etária pediátrica deve considerar diferenças raciais e faixa etária analisada (escolar e adolescentes) (Maccora et al., 2019). Sendo a população brasileira multirracial, faz-se necessário estudo específico."

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2590-3842

Fax: (21)2562-6150

E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a toxicidade retiniana por hidroxicloroquina em pacientes com LESJ, através do uso de SD-OCT.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes com LESJ em uso de HCQ atendidos no IPPMG e NESA.
- Descrever tempo de uso, doses diárias e cumulativas a HCQ.
- Avaliar outros fatores associados a presença de retinopatia por HCQ nesta população (idade dos pacientes, sexo, tempo de doença, (escore SLICC-DI), dose diária, dose cumulativa e tempo de uso de HCQ, critérios clínicos ou laboratoriais específicos de atividade de doença, obesidade, doença renal ou hepática associada, corticoterapia ou imunossupressores em uso ou já usados).
- Descrever outras possíveis alterações oftalmológicas nesta população de LESJ, detectadas pelos exames oftalmológicos aplicados (acuidade visual, refração, tempo de ruptura do filme lacrimal - BUT, biomicroscopia anterior, exame com fluoresceína e lissamina verde, teste de Schirmer, tonometria de aplanação, exame de fundo de olho, autofluorescência, InfraRed e SD-OCT).
- Determinar valores de normalidade da SD-OCT na população controle estudada.
- Comparar espessura das camadas retinianas dos pacientes com LESJ em uso de HCQ com controles saudáveis da mesma faixa etária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

DE ACORDO COM AS INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO:

"Riscos:

Existe risco eventual de perda de confidencialidade de dados, sendo adotada estratégia de inclusão de todos os pacientes sob um código alfabético para minimizar ao máximo este risco. Todos os outros possíveis riscos decorrem da evolução e terapêutica da doença, independentemente da participação da criança no estudo. O desconforto sofrido pelo participante pela realização do exame é mínimo e correspondente a um exame

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2590-3842

Fax: (21)2562-6150

E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

oftalmológico habitual. Não existem risco de lesões ou agravo de doença nos procedimentos a serem realizados.

RISCOS: Os participantes não terão ganhos ou gastos financeiros para participar desta pesquisa. Se houver

algum gasto extraordinário devido à participação

na pesquisa referente a deslocamento, há garantias de pagamento das despesas pelos pesquisadores.

Em indivíduos saudáveis, o exame oftalmológico faz parte do exame a ser realizado rotineiramente, como detector precoce de doença.

Os pesquisadores não terão quaisquer benefício ou remuneração."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências foram adequadamente respondidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados estão adequados e foram elaborados com base na Resolução 466 de 12/12/12 do Conselho Nacional de Saúde e com a Norma Operacional 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde.

Recomendações:

1. Adequar a frase do TCLE "O participante comparecerá a uma única consulta oftalmológica no serviço de Oftalmologia no IPPMG, já participando do estudo, onde será aplicado um questionário de sintomas oftalmológicos e, neste mesmo dia, você será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizadas a avaliação clínica e realização dos exames propostos".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

RESPOSTAS ÀS RESPOSTAS COLOCADAS NO PARECER 5.079.003 DO DIA 04 de Novembro de 2021

1. Quanto à metodologia:

1.1. Os autores descrevem o desenho do estudo como "Estudo longitudinal, prospectivo, com grupo controle, descritivo", contudo na análise estatística serão empregados testes de comparação, sugerindo estudo analítico. São necessárias adequações;

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2590-3842

Fax: (21)2562-6150

E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

RESPOSTA: nos métodos coloca-se "Estudo longitudinal, prospectivo, com grupo controle, analítico, com avaliação oftalmológica dos pacientes com diagnóstico de LESJ e de indivíduos saudáveis de faixa etária similar que forem considerados elegíveis, de acordo com critérios de inclusão e exclusão."

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

1.2. Quanto aos casos, será realizada amostra de conveniência, mas não se coloca o cálculo amostral dos controles. Como os controles serão recrutados? Como os critérios de exclusão serão aplicados? Caso os controles sejam do NESA/UERJ, como serão encaminhados ao serviço de oftalmologia do IPPMG? Se forem identificadas alterações no grupo controle, como serão conduzidas? São necessários esclarecimentos;

RESPOSTA: "GRUPO CONTROLE:

- Crianças e adolescentes saudáveis, sem comorbidade vascular, cardiológica, renal, reumatológica, doença infecciosa ou de outra natureza conhecidas, sem comprometimento ocular associado, moradores do Rio de Janeiro, e/ou filho (s) de funcionários do IPPMG/UFRJ."

"A amostra do estudo será de conveniência, selecionada consecutivamente incluindo todos os pacientes com LESJ (casos) e controles saudáveis".

Texto retirado do projeto detalhado:

"Participantes de faixa etária similar ao dos casos, saudáveis, moradores do estado do Rio de Janeiro, e/ou filho (s) de funcionários do IPPMG/UFRJ, recrutados mediante a convocação por email institucional. Serão avaliadas crianças e/ou adolescentes, dos quais sejam estes funcionários saudáveis, em exame oftalmológico de rotina, com inclusão dos exames descritos. Serão recrutados também participantes sem

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2590-3842

Fax: (21)2562-6150

E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

doença hepática, gastroenterológica, renal ou genética, em acompanhamento nos ambulatórios do IPPMG/UFRJ, que não apresentem queixas oftalmológicas ou doenças com possível comprometimento oftalmico."

"4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

CASOS:

- Crianças e adolescentes, entre um ano e 18 anos de idade, que preenchem critérios clínico-laboratoriais de LESJ pelo sistema de critérios SLICC (Petri et al., 2012) no momento do diagnóstico de LESJ
- Estar em uso de HCQ, independentemente da dose ou período de uso.

GRUPO CONTROLE:

- Crianças e adolescentes saudáveis, sem comorbidade vascular, genética, renal, reumatológica, doença infecciosa ou de outra natureza conhecidas, sem comprometimento ocular associado, moradores do Rio de Janeiro, e/ou filho (s) de funcionários do IPPMG/UFRJ.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos da população de estudo:

- Participantes com maculopatia por outras causas.
- Participantes com exame de refração de grau maior que 6,00 dioptrias para miopia ou hipermetropia."

"O cálculo amostral será feito de acordo com a diferença de médias das medidas aferidas pelo SD-OCT entre os grupos de casos e controles, com intervalo de confiança de 95% e o poder de 80%. A raridade da doença poderá ser fator limitante."

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Quanto à avaliação dos riscos e benefícios:

2.1. Quanto aos benefícios, coloca-se "Se houver algum gasto extraordinário devido à participação

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão	CEP: 21.941-912
Bairro: Cidade Universitária	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2590-3842	Fax: (21)2562-6150
	E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

na pesquisa referente a deslocamento, há garantias de pagamento das despesas pelos pesquisadores" Contudo, tal garantia não está descrita no TCLE. É necessário esclarecer no TCLE quanto à garantia de pagamento das despesas.

RESPOSTA: A GARANTIA FOI RETIRADA DOS "BENEFÍCIOS" E NÃO FOI ACRESCENTADA AO TCLE. No TCLE os pesquisadores esclarecem que "Não haverá qualquer tipo de gasto extra, caso haja a decisão de participar do estudo."

Os autores colocam que "O possível reembolso de transporte será custeado pelos pesquisadores."

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

2.2. Colocar no TCLE e Termo de Assentimento todos os riscos prováveis com o exame oftalmológico;

REPOSTA: Os riscos foram descritos como "Não há risco na realização de nenhum exame. Os únicos efeitos ao participante são a visão embaçada por algumas horas e um leve ardor ao pingar um dos colírios. Em caso de qualquer alteração nos exames, seu filho será orientado e, se necessário, acompanhado no serviço de Oftalmologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ."

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Quanto aos Termos - anuênciia do serviço de oftalmologia - incluir a garantia de que os participantes do grupo controle que forem identificados com alterações serão seguidos no serviço;

RESPOSTA: Termo adequado.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2590-3842

Fax: (21)2562-6150

E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

4. Quanto ao TCLE para controles: Deve ser redigido de acordo com a Resolução 466 de 12/12/12;
4.1. não utilizar o termo "paciente", mas participante da pesquisa, pois os controles não são pacientes;

RESPOSTA: TCLE adequado.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.2. A frase do TCLE "O paciente comparecerá a uma única consulta oftalmológica no serviço de Oftalmologia no IPPMG, já participando do estudo, onde será aplicado um questionário de sintomas oftalmológicos e, neste mesmo dia, você será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizadas a avaliação clínica e realização dos exames propostos (acuidade visual, visão de cores, tempo de ruptura do filme lacrimal - BUT, biomicroscopia anterior com corante de fluoresceína, teste de Schirmer, tonometria de aplanação, exame de fundo de olho, autofluorescência e tomografia de coerência ótica)" está confusa, mencionando consulta oftalmológica e encaminhamento ao serviço de oftalmologia;

RESPOSTA: a frase foi reescrita "O participante comparecerá a uma única consulta oftalmológica no serviço de Oftalmologia no IPPMG, já participando do estudo, onde será aplicado um questionário de sintomas oftalmológicos e, neste mesmo dia, você será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizadas a avaliação clínica e realização dos exames propostos". Ainda pode haver confusão entre a consulta e o encaminhamento do paciente.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

- 4.3. Esclarecer que o TCLE será emitido em 2 vias de igual teor, sendo uma via com o participante da pesquisa e outra com o pesquisador;

RESPOSTA: TCLE adequado.

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 21.941-912

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2590-3842

Fax: (21)2562-6150

E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.4. Esclarecer todos os possíveis desconfortos do exame oftalmológico para os participantes do grupo controle;

RESPOSTA: esclarecidos adequadamente.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.5. Assegurar ao participante do grupo controle como será conduzido caso sejam identificadas alterações ao exame oftalmológico;

RESPOSTA: "Em caso de qualquer alteração nos exames, seu filho será orientado e, se necessário, acompanhado no serviço de Oftalmologia Pediátrica do IPPMG/UFRJ."

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA.

4.6. Corrigir o endereço do IPPMG;

RESPOSTA: endereço correto.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

4.7. Colocar campo para nome completo do participante da pesquisa, seu representante legal e pesquisador responsável, com os respectivos campos para assinaturas;

RESPOSTA: TCLE adequado.

CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Termo de consentimento LES V2 - ajustar o endereço e colocar campo para o preenchimento do nome dos responsáveis, especificar que será emitido em duas vias de igual teor;

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão	CEP: 21.941-912
Bairro: Cidade Universitária	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2590-3842	Fax: (21)2562-6150
	E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

RESPOSTA: TCLE adequado.
CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

6. Termo de assentimento LES V2 - ajustar o endereço e colocar campo para o preenchimento do nome dos responsáveis, especificar que será emitido em duas vias de igual teor.

RESPOSTA: Termo adequado.
CONCLUSÃO: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme procedimentos definidos na Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS), cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais, final ou de suspensão do projeto para serem apreciados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Desta forma, o CEP poderá acompanhar o desenvolvimento dos projetos de pesquisa por meio dos relatórios fornecidos pelo pesquisador responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1739212_E1.pdf	03/12/2021 11:59:29		Aceito
Declaração de concordância	Anuencia_LES_HCQ.pdf	03/12/2021 11:58:47	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_LESJ_OCT_VERSAO_DEC2021.pdf	03/12/2021 11:56:49	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_CONTROLE.docx	03/12/2021 11:53:02	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TERMO_CONSENTIMENTO_CONTROLE.docx	03/12/2021 11:52:45	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão	CEP: 21.941-912
Bairro: Cidade Universitária	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2590-3842	Fax: (21)2562-6150
	E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

**UFRJ - INSTITUTO DE
PUERICULTURA E PEDIATRIA
MARTAGÃO GESTEIRA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO**



Continuação do Parecer: 5.156.322

Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_CONTROLE.docx	03/12/2021 11:52:45	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_LES_V2.docx	03/12/2021 11:52:28	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_CONSENTIMENTO_LES_V2.docx	03/12/2021 11:51:54	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_NESA.pdf	19/01/2021 19:23:25	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
Outros	Reumato_aceite.pdf	07/12/2020 19:57:54	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_anuencia_OCT.pdf	07/12/2020 19:54:26	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_OCT.pdf	07/12/2020 19:46:44	ALESSANDRA FONSECA GRACA DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Ana Alice Amaral Ibiapina Parente
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão	CEP: 21.941-912
Bairro: Cidade Universitária	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2590-3842	Fax: (21)2562-6150
	E-mail: pesquisa@ippmg.ufrj.br

ANEXO B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**QUESTIONÁRIO HCQ****Código:** _____ **Idade:** _____ **Data de nascimento:** _____ / _____ / _____**Data do diagnóstico:** _____ / _____ / _____ **Tempo de evolução de doença:** _____**Peso:** _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____ **Data:** _____ / _____ / _____**CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO (SLICC 2012):****Clinicos:**

Lupus cutâneo agudo: Eritema malar lúpico (o exantema discoide malar não conta), lúpus bolhoso, variante da necrólise epidérmica tóxica do LES, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotossensível (na ausência de dermatomiosite)	
<i>ou</i>	
Lupus cutâneo subagudo (psoriasiforme sem induração, lesões anelares policíclicas que desaparecem sem deixar cicatrizes, as vezes com despigmentação ou telangiectasias pós-inflamatórias)	
Lupus cutâneo crônico: Exantema discoide clássico, exantema discoide localizado (acima do pescoço), exantema discoide generalizado (acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica (profunda), lúpus mucoso, lúpus eritematoso tumido, lúpus de frieiras	
<i>ou</i>	
Lúpus discoide/sobreposição de líquen plano	
Alopecia não cicatrizante: Espessamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos quebrados visíveis (na ausência de outras causas, como alopecia areata, substâncias químicas, deficiência de ferro e alopecia androgenética)	
Úlcera orais (palato e/ou língua) ou nasais [na ausência de outras causas, como vasculite, doença de Behcet, infecção (vírus do herpes), doença intestinal inflamatória, artrite reativa e alimentos ácidos]	
Doença articular: Sinovite comprometendo 2 articulações ou mais (edema ou derrame)	
<i>ou</i>	
Sensibilidade em 2 articulações ou mais e pelo menos 30 minutos de rigidez matinal	
Serosite: Pleurisia típica por mais de 1 dia, derrames pleurais ou atrito pleural	
<i>ou</i>	
Dor pericárdica típica (dor em decúbito que melhora ao sentar inclinado para a frente) durante > 1 dia, derrame pericárdico, atrito pericárdico ou pericardite por eletrocardiografia na ausência de outras causas (p. ex., infecção, uremia)	
Nefrite: Relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500 mg de proteína em 24 horas ou presença de cilindros hemáticos.	
Neuropsiquiátrico :Inclui um dos seguintes: convulsão, psicose, mielite, mononeurite múltipla (na ausência de outras causas como vasculite primária), neuropatia periférica ou de nervos cranianos (na ausência de outras causas como vasculite primária, infecção e diabetes mellitus), estado confusional agudo (na ausência de outras causas como tóxico-metabólicas, uremia e drogas).	
Anemia hemolítica	
Leucopenia <4.000 ou linfopenia <1.000, na ausência de outras possíveis causas	
Plaquetopenia < 100.000, na ausência de causas conhecidas	

Imunológicos:

ANA	
Ac Anti-DNA dupla hélice	
Ac anti-Sm	
Anticorpo anti-fosfolípide – qualquer um dos seguintes auto-anticorpos:	
• Anticoagulante lúpico • VDRL falso positivo • Anti-cardiolipina em médios ou altos títulos (IgA, IgG ou IgM) • Anti-β2 glicoproteína I (IgA, IgG ou IgM)	
Redução sérica do complemento • C3 baixo • C4 baixo • CH50 baixo	
Teste de Coombs direto positivo • Na ausência de anemia hemolítica	

Doenças concomitantes:

Tem doença renal associada? () sim () não

Tem doença hepática associada? () sim () não

Teve perda de peso recente? () sim () não

Medicamentos em uso:

Medicamento	dose	data de início
Metotrexate		
Micofenolato mofetil		
Azatioprina		
Ciclofosfamida		
CICLOSPORINA		
RITUXIMABE		

Medicações suspensas

SLEDAI 2K

8	Convulsão – início recente. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir causas como uremia e medicamentos.
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecida, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Leucocitúria- mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção
2	Rash malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38º C). Excluir infecções
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos
TOTAL	

DEFINIÇÃO DOS ESCORES DO SLICC/ACR-DI^(16, 17)

ESCORE	DEFINIÇÃO
	Ocular
1	Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia.
1	Alteração retinal documentada por oftalmoscopia ou
1	Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico.
	Neuropsiquiátrico
1	Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo ou
1	Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico.
1	Convulsões caracterizadas por movimentos tónicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses.
1 (2)	Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento).
1	Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo.
1	Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfíncteriano retal e urinário).
	Renal
1	Taxa de filtração glomerular < 50%,
1	Proteinúria ≥ 3,5 g/24 horas ou
3	Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante).
	Pulmonar
1	Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar).
1	Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia).
1	Shrinking lung syndrome (radiografia).
1	Fibrose pleural (radiografia).
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade.
	Cardiovascular
1	Angina pectoris ou angioplastia.
1 (2)	Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento).
1	Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente).
1	Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6).
1	Pericardite por seis meses ou pericardectomia.
	Vascular periférico
1	Claudicação persistente por seis meses.
1	Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual).
1 (2)	Perda tecidual significante (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio).
1	Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa.
	Gastrointestinal
1 (2)	Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio).
1	Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico.
1	Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal.
1	Constricção esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto.
	Musculoesquelético
1	Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico.
1	Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades reductíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico.
1	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente.
1 (2)	Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (escore 2 se mais de um evento).
1	Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea.
	Dermatológico
1	Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente.
1	Cicatriz extensa ou pariculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente.
1	Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses.
	Falência Gonadal Prematura
1	Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade.
	Diabetes
1	Requerendo tratamento e independente deste.
	Malignidade
1 (2)	Documentada por exame patológico, excluindo displasia (escore 2 se mais de um sítio).

OBSERVAÇÃO - Considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por pelo menos seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de pelo menos seis meses para obterem escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o escore total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercoagulabilidade, HAS, terapêutica do LES e outras co-morbididades.

Hidroxicloroquina

Data de início do tratamento:

Dose inicial:

Houve alteração da dose durante o seu tratamento?
 sim não

Se sim, qual a dose atual? Qual a data do seu início?

Dose por peso real:

Dose cumulativa:

Corticoterapia:

Data de início do tratamento:

Dose inicial:

Houve alteração da dose durante o seu tratamento?
 sim não

Se sim, qual a dose atual? Qual a data do seu início?

Dose por peso real:

Dose cumulativa:

Já foi atendido por oftalmologista?

Data:

Exame realizado e resultado:

Apresentou alguma queixa de alteração na percepção de cores?
 sim não

Apresentou alguma queixa de baixa visual?
 sim não

Apresentou alguma queixa de ressecamento ocular?
 sim não

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA Data:

Acuidade Visual (AV)

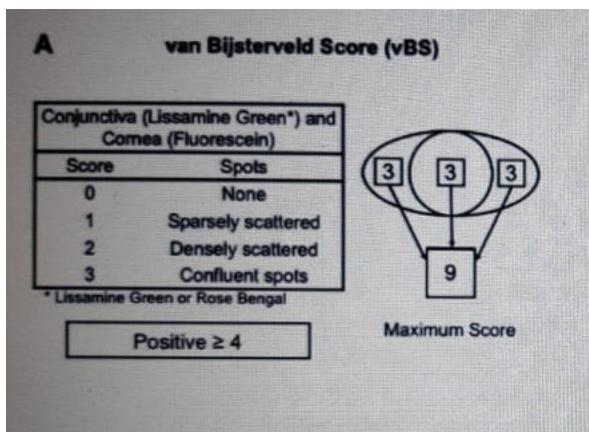
	sem correção	com correção
OD		
OE		

Teste BUT:

OD

OE

BMA (biomicroscopia anterior):



Escore da fluoresceína

OD

OE

Escore da Lissamina

OD

OE

Schirmer

OD

OE

Tonometria

OD

OE

Fundo de olho

() normal () alterado

OD

OE

Exames complementares:

OCT

Realizado? () sim () não

Data:

() normal () alterado

Autofluorescência

Realizado? () sim () não

Data:

() normal () alterado

Infrared

Realizado? () sim () não

Data:

() normal () alterado

ANEXO C – TERMOS DE CONSENTIMENTO E ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA COM TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL EM TRATAMENTO PROLONGADO COM ANTIMALÁRICOS

Caros pacientes e responsáveis:

O paciente _____ está sendo convidado a participar deste estudo, que será realizado no IPPMG-UFRJ pelos serviços de Reumatologia e Oftalmologia Pediátricas, além da participação do serviço de Reumatologia Pediátrica do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ. A participação neste estudo é voluntária e não haverá qualquer tipo de pagamento aos participantes. A identidade dos pacientes será preservada e o nome não será divulgado, mantendo-se o sigilo dos resultados encontrados nos exames, exceto para o paciente e seus responsáveis.

Pacientes portadores de o lúpus eritematoso sistêmico juvenil podem apresentar comprometimento de vários órgãos e sistemas, inclusive oftalmológico. O olho pode ser atingido seja por complicações da própria doença, curso e evolução, como por eventos adversos atribuídas as medicações utilizadas para controle e remissão do LESJ. A hidroxicloroquina é uma das medicações mais utilizadas para controle das doenças autoimunes, tendo boa segurança, porém, pode evoluir com toxicidade retiniana progressiva e irreversível se não diagnosticada precocemente.

Para o diagnóstico precoce das complicações oftalmológicas, sejam elas de origem autoimune ou medicamentosa, há necessidade de avaliações oftalmológicas rotineiras. O exame oftalmológico pertinente para o rastreio nestes pacientes pode incluir a acuidade visual, visão de cores, tempo de ruptura do filme lacrimal - BUT, biomicroscopia anterior com corante de fluoresceína, teste de Schirmer, tonometria de aplanação, exame de fundo de olho, autofluorescência e tomografia de coerência ótica.

Em muitos serviços tais exames não se encontram disponíveis, apesar de fazerem parte das diretrizes de avaliação sistemática nos pacientes com doenças autoimunes, em especial nos pacientes com LES no adulto.

Não existem, na literatura, recomendações específicas para a população pediátrica desta natureza, sendo necessário a extração das recomendações do adulto para as crianças e adolescentes, o que pode provocar erros e diagnósticos tardios, visto que as características e a agressividade de doença são diferentes nestas faixas etárias.

Nosso objetivo com este estudo é avaliar a frequência de doença oftalmológica em pacientes com LESJ, incluindo pela atividade de doença, presença de sequelas por uso das diferentes medicações, principalmente pela hidroxicloroquina e semelhantes. Desta forma, pensamos em poder passar a fazer diagnósticos mais precoces das complicações, visando a suspensão da mesma, evitando a progressão para déficit visual parcial e permanente.

Não haverá qualquer tipo de gasto extra, caso haja a decisão de participar do estudo. Os pacientes deste estudo comparecerão às consultas de rotina, ou seja, aquelas que compareceriam mesmo se não participassem do mesmo. Na 1^a consulta, já participando do estudo, será feito um questionário que não tomará muito tempo sobre o lúpus no paciente, incluindo tempo de diagnóstico e tratamentos realizados; enfim, uma história visando conhecer melhor a evolução da doença do paciente. Neste mesmo dia o paciente será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizadas o preenchimento de novo questionário sobre sintomas oftalmológicos específicos, a avaliação clínica e realização dos exames propostos (acuidade visual, visão de cores, tempo de ruptura do filme lacrimal - BUT, biomicroscopia anterior com corante de fluoresceína, teste de Schirmer, tonometria de aplanação, exame de fundo de olho, autofluorescência e tomografia de coerência ótica).

Após aproximadamente 1 ano da primeira visita, o paciente poderá ser novamente avaliado, realizado os mesmos testes que na visita1.

O estudo está previsto para durar 2 anos. Caso o paciente não aceite participar do estudo ou queira sair do mesmo a qualquer momento, ele continuará a ser acompanhado no serviço de Reumatologia do IPPMG ou do NESA da mesma maneira, sem qualquer prejuízo. Caso se decida pela

participação do paciente neste estudo, pedimos que o responsável pelo mesmo assine o termo de consentimento. O paciente que puder compreender o que foi explicado e souber assinar, também deverá fazê-lo. São garantidos sigilo e privacidade em relação a todos os dados do paciente e os resultados dos exames complementares. Todos estes dados serão comentados apenas com os pacientes e seus responsáveis. Após o término do trabalho, os dados deverão ser publicados em revistas científicas com o objetivo de difundir informações e poder ajudar, de alguma forma, no tratamento de outros pacientes com problemas semelhantes. Nas publicações, os dados de todos os pacientes serão relatados conjuntamente, sem que se possa identificar qualquer participante individualmente. O responsável pelo estudo é o Dr. Alessandra Fonseca G. Silva, que poderá ser contatado a qualquer momento para eventuais dúvidas ou problemas (telefone: 98885-5186; e-mail: alefonse@ig.com.br).

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Av. Brigadeiro Trompowski s/no, Ilha do Fundão.
Serviços de Reumatologia e Oftalmologia Pediátricas

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a participação do meu filho (a) no estudo acima descrito.

____ / ____ / ____
assinatura do responsável

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a minha participação no estudo acima descrito.

____ / ____ / ____
assinatura do paciente

____ / ____ / ____
assinatura da testemunha

ANEXO D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Estudo: AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA COM TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL EM TRATAMENTO PROLONGADO COM ANTIMALÁRICOS**

Caro paciente:

Você, _____, está sendo convidado a participar de um estudo, que será realizado com pacientes dos serviços de Reumatologia Pediátrica do IPPMG-UFRJ e do NESA-UERJ. Você participa desse estudo se quiser. Ninguém saberá que você está neste estudo, a não ser você e seus pais/responsáveis.

Quem tem lúpus eritematoso sistêmico juvenil podem apresentar vários sintomas, em qualquer órgão, inclusive no olho. Tanto a doença quanto alguns remédios podem causar problemas nos olhos. A hidroxicloroquina é uma das medicações que ajudam a controlar a doença, mas pode causar um problema que precisa ser descoberto rapidamente.

Para descobrir alguma doença no olho, você precisa fazer alguns exames com um oftalmologista. São vários os exames que precisam ser feitos, alguns incomodam um pouco, mas são muito importantes.

Em muitos hospitais estes exames não conseguem ser feitos, apesar de serem necessários.

Nós queremos descobrir quantos pacientes, com a mesma doença que você, tem a doença oftalmológica (no olho), seja porque o lupus é muito grave, porque tem a doença há muito tempo, ou porque usa algum remédio que afeta o olho. Assim, nós podemos descobrir rapidamente e agir mais rápido ainda.

Seus pais/responsáveis não gastarão nada, se você quiser participar do estudo. Você comparecerá às consultas de rotina, ou seja, aquelas que você iria mesmo se não participasse. Na 1^a consulta, já participando do estudo, será feito um questionário curto sobre o lúpus, para conhecermos mais você. Neste mesmo dia você será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizados os exames que falamos antes.

Após aproximadamente 1 ano da primeira visita, o paciente poderá ser novamente avaliado, realizado os mesmos testes que na visita1.

O estudo está previsto para durar 2 anos. Se você não quiser participar do estudo ou queira sair depois, você continuará a ser acompanhado no serviço de Reumatologia do IPPMG ou do NESA da mesma maneira. Caso decida participar do estudo, pedimos que o seu responsável também assine o termo de consentimento. Ninguém vai saber dos resultados dos exames ou do que você responder nos questionários. Todos estes dados serão comentados apenas com você e seu responsável. Depois que o estudo acabar, todos os dados serão publicados em revistas científicas, para podermos ajudar, de alguma forma, no tratamento de outros pacientes com problemas parecidos. Nas publicações, os dados não serão descritos sem que se possa identificar qualquer participante.

O responsável pelo estudo é o Dr. Alessandra Fonseca G. Silva, que poderá ser contatada a qualquer momento se você tiver qualquer dúvida ou problema (telefone: 98885-5186).

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Av. Brigadeiro Trompowski s/no, Ilha do Fundão.
Serviços de Reumatologia e Oftalmologia Pediátricas

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a minha participação no estudo acima descrito.

____ / ____ /
assinatura do paciente

____ / ____ /
assinatura da testemunha

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a participação do meu filho (a) no estudo acima descrito.

____ / ____ /
assinatura do responsável

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – V2 31/08/2021**Estudo: AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA COM TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL EM TRATAMENTO PROLONGADO COM ANTIMALÁRICOS**

Caros responsáveis:

O paciente _____ está sendo convidado a participar deste estudo, que será realizado no IPPMG-UFRJ pelos serviços de Reumatologia e Oftalmologia Pediátricas, além da participação do serviço de Reumatologia Pediátrica do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ.

A participação neste estudo é voluntária e não haverá qualquer tipo de pagamento aos participantes. A identidade dos pacientes será preservada e o nome não será divulgado, mantendo-se o sigilo dos resultados encontrados nos exames, exceto para o paciente e seus responsáveis.

Pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico juvenil podem apresentar comprometimento de vários órgãos e sistemas, inclusive dos olhos. O olho pode ser atingido, seja por complicações da própria doença, como por eventos adversos atribuídos as medicações utilizadas para o tratamento do LESJ. A hidroxicloroquina é uma das medicações mais utilizadas para controle das doenças autoimunes, tendo boa segurança, porém, pode provocar doença na retina (porção interna dos olhos responsável pela visão) que piora com o passar o tempo e incurável se não diagnosticada precocemente.

Para o diagnóstico precoce das complicações oftalmológicas há necessidade de avaliações oftalmológicas rotineiras. O exame oftalmológico pertinente para o rastreio nestes pacientes pode incluir uma série de exames como a acuidade visual, visão de cores, avaliação de olho seco, avaliação da superfície do olho com colírios corantes, medida da pressão do olho, exame de fundo de olho, autofluorescência e tomografia de coerência óptica.

Em muitos serviços tais exames não se encontram disponíveis, apesar de fazerem parte das diretrizes de avaliação sistemática nos pacientes com doenças autoimunes, em especial nos pacientes com LES no adulto.

Crianças e adolescentes saudáveis também deve realizar exames oftalmológicos rotineiros, para diagnosticar precocemente doenças tratáveis e prevenir sequelas graves.

Não existem, na literatura, recomendações específicas para a população pediátrica desta natureza, sendo necessário a extração das recomendações do adulto para as crianças e adolescentes, o que pode provocar erros e diagnósticos tardios, visto que as características e a agressividade de doença são diferentes nestas faixas etárias.

Nosso objetivo com este estudo é avaliar a frequência de doença oftalmológica em pacientes com LESJ, incluindo pela atividade de doença, presença de sequelas por uso das diferentes medicações, principalmente pela hidroxicloroquina e semelhantes. Desta forma, queremos passar a fazer diagnósticos mais precoces das complicações, visando a suspensão da medicação quando indicado, evitando a progressão para déficit visual permanente. Para a melhor análise, já que não existem estudos sobre a doença e estes exames em menores de 18 anos, devemos comparar o que seriam exames com valores normais (em indivíduos saudáveis) e os valores em pacientes com doença.

Não haverá qualquer tipo de gasto extra, caso haja a decisão de participar do estudo. O paciente comparecerá a uma única consulta oftalmológica no serviço de Oftalmologia no IPPMG, já participando do estudo, onde será aplicado um questionário de sintomas oftalmológicos e, neste mesmo dia, você será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizadas a avaliação clínica e realização dos exames propostos (acuidade visual, visão de cores, tempo de ruptura do filme lacrimal - BUT, biomicroscopia anterior com corante de fluoresceína, teste de Schirmer, tonometria de aplanação, exame de fundo de olho, autofluorescência e tomografia de coerência ótica).

O estudo está previsto para durar 2 anos. Caso o paciente não aceite participar do estudo ou queira sair do mesmo a qualquer momento, ele continuará a ser acompanhado no serviço de Adolescentes do NESA da mesma maneira, sem qualquer prejuízo. Caso se decida pela participação do paciente neste estudo, pedimos que o responsável pelo mesmo assine o termo de consentimento. O paciente que puder compreender o que foi explicado e souber assinar, também deverá fazê-lo.

São garantidos sigilo e privacidade em relação a todos os dados do paciente e os resultados dos exames complementares. Todos estes dados serão comentados apenas com os pacientes e seus responsáveis. Após o término do trabalho, os dados deverão ser publicados em revistas científicas com o objetivo de difundir informações e poder ajudar, de alguma forma, no tratamento de outros pacientes com problemas semelhantes. Nas publicações, os dados de todos os pacientes serão relatados conjuntamente, sem que se possa identificar qualquer participante individualmente.

A responsável pelo estudo é a Dra. Alessandra Fonseca G. Silva, que poderá ser contatada a qualquer momento para eventuais dúvidas ou problemas (telefone: 98885-5186; e-mail: alefonse@ig.com.br).

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira
Av. Brigadeiro Trompowski s/no, Ilha do Fundão.
Serviços de Reumatologia e Oftalmologia Pediátricas

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a participação do meu filho (a) no estudo acima descrito.

____ / ____ / ____
assinatura do responsável

____ / ____ / ____
assinatura da testemunha

ANEXO F - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – V2 31/08/21**Estudo: AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA COM TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL EM TRATAMENTO PROLONGADO COM ANTIMALÁRICOS**

Caro paciente:

Você, _____, está sendo convidado a participar de um estudo, que será realizado com pacientes dos serviços de Reumatologia Pediátrica do IPPMG-UFRJ e do NESA-UERJ. Você participa desse estudo se quiser. Ninguém saberá que você está neste estudo, a não ser você e seus pais/responsáveis.

Quem tem lúpus eritematoso sistêmico juvenil podem apresentar vários problemas, em qualquer órgão, inclusive no olho. Tanto a doença quanto alguns remédios podem causar problemas nos olhos. A hidroxicloroquina é uma das medicações que ajudam a controlar a doença, mas pode causar um problema que precisa ser descoberto rapidamente.

Para descobrir alguma doença no olho, tenha você lúpus ou seja saudável, você precisa fazer alguns exames com um oftalmologista. São vários os exames que precisam ser feitos, alguns incomodam um pouco, mas são muito importantes.

Em muitos hospitais estes exames não conseguem ser feitos, apesar de serem necessários.

Nós queremos descobrir quantos pacientes com lúpus tem a doença oftalmológica (no olho), seja porque o lúpus é muito grave, porque tem a doença há muito tempo, ou porque usa algum remédio que afeta o olho. Assim, nós podemos descobrir rapidamente e agir mais rápido ainda. Para a melhor análise, já que não existem estudos sobre a doença e estes exames em menores de 18 anos, devemos comparar o que seriam exames com valores normais (em indivíduos saudáveis) com os valores em pacientes com doença.

Seus pais/responsáveis não gastarão nada, se você quiser participar do estudo. Você comparecerá a uma única consulta oftalmológica no serviço de Oftalmologia no IPPMG, já participando do estudo, onde será aplicado um questionário de sintomas oftalmológicos e, neste mesmo dia, você será encaminhado ao serviço de Oftalmologia do IPPMG, onde serão realizadas a avaliação clínica e realização dos exames que falamos antes.

O estudo está previsto para durar 2 anos. Se você não quiser participar do estudo ou queira sair depois, você continuará a ser acompanhado no serviço do NESA da mesma maneira. Caso decida participar do estudo, pedimos que o seu responsável também assine o termo de consentimento.

Ninguém vai saber dos resultados dos exames ou do que você responder nos questionários. Todos estes dados serão comentados apenas com você e seu responsável. Depois que o estudo acabar, todos os dados serão publicados em revistas científicas, para podermos ajudar, de alguma forma, no tratamento de outros pacientes com problemas parecidos. Nas publicações, os dados não serão descritos sem que se possa identificar qualquer participante.

A responsável pelo estudo é a Dra. Alessandra Fonseca G. Silva, que poderá ser contatada a qualquer momento se você tiver qualquer dúvida ou problema (telefone: 98885-5186).

Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

Av. Brigadeiro Trompowski s/no, Ilha do Fundão.

Serviços de Reumatologia e Oftalmologia Pediátricas

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a minha participação no estudo acima descrito.

____ / ____ /
assinatura do paciente

____ / ____ /
assinatura da testemunha

Eu li e entendi o texto e, através da minha assinatura, concordo com a participação do meu filho (a) no estudo acima descrito.

____ / ____ /
assinatura do responsável