

Hipertensão ocular em pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda

Ocular hypertension in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Hipertensión ocular en pacientes pediátricos con leucemia linfóide aguda

Recebido: 04/05/2022 | Revisado: 13/05/2022 | Aceito: 14/05/2022 | Publicado: 18/05/2022

Marcelle Vieira Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3145-7279>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: marcelle.freire@hotmail.com

Higor Dantas Gonçalves Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1383-201X>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: higordantasgc@hotmail.com

Rosana Cipolotti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9070-2302>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: rosanaci@yahoo.com

Cristiano de Queiroz Mendonca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9519-0577>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: cristiano@iocm.com.br

Resumo

Objetivos: Avaliar a frequência e fatores associados à hipertensão ocular (HO) em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) em uso de glicocorticoides (GC), determinar a pressão intraocular (PIO) em quatro momentos do tratamento (primeiro dia – D0, após oito dias – D8, após vinte e oito dias – D28 e após 6 meses – D6m) e identificar associação da HO com PIO, faixa etária, infiltração do líquido cefalorraquidiano (LCR), imunofenotipagem (IMF), sexo e óbito. **Metodologia:** Estudo prospectivo descritivo em crianças com LLA em quimioterapia de um serviço público especializado em oncologia pediátrica entre janeiro/2013 e dezembro/2017. A PIO foi aferida em D0, D8, D28 e D6m de tratamento. Medidas acima de 21 mmHg foram considerados HO. **Resultados:** Dos 58 pacientes incluídos (idade entre 1,4 e 19,2 anos), 17,2% (10 pacientes) apresentaram HO, sendo os aumentos pressóricos maiores no D8 ($p < 0,001$), com dois casos no D28. Nenhum paciente apresentou sintomas e as pressões normalizaram após a cessação do GC no D6m. As variáveis sexo, idade, IMF e infiltração do LCR não se comportaram como risco para HO. Não foi possível prever mortalidade e infiltração do LCR relacionados aos valores da PIO. **Conclusão:** A análise dos dados identificou 17,2% de HO na amostra, as maiores médias da PIO se concentraram no D8 e outros dois casos ocorreram no D28. Características clínicas e laboratoriais pré-tratamento não se associaram à elevação da PIO e nem à infiltração de LCR e óbito.

Palavras-chave: Leucemia linfóide aguda; Corticosteroides; Pressão intraocular; Glaucoma; Crianças.

Abstract

Objectives: To evaluate the frequency and associated factors with ocular hypertension (OH) in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) using glucocorticoids (GC), in order to determine intraocular pressure (IOP) at four times along the treatment (first day – D0, after eight days – D8, after twenty-eight days – D28 and after 6 months – D6m) and to identify association of OH with IOP, age group, cerebrospinal fluid (CSF) infiltration, immunophenotyping (IMP), sex and death. **Methodology:** Prospective descriptive study design enrolling children with ALL under chemotherapy at a public and specialized in pediatric oncology ward from January/2013 until December/2017. IOP was measured on D0, D8, D28 and D6m of treatment. Measurements above 21 mmHg were considered HO. **Results:** Of the 58 patients included (aged between 1.4 and 19.2 years), 17.2% (10 patients) had OH, with higher blood pressure increases on D8 ($p < 0.001$), and the two more cases on D28. No patient had symptoms and the pressures normalized after cessation of GC on D6m. The variables sex, age, IMP and CSF infiltration were not a risk for OH. It was not possible to predict mortality and CSF infiltration related to IOP values. **Conclusion:** Data analysis identified 17.2% of HO in the sample, the highest IOP means were concentrated on D8 and two other cases occurred on D28. Pre-treatment clinical and laboratory features were not associated with IOP elevation or CSF blast infiltration and death.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; Corticosteroids; Intraocular pressure; Glaucoma; Children.

Resumen

Objetivos: Evaluar la frecuencia y los factores asociados a la hipertensión ocular (HO) en pacientes con leucemia linfóide aguda (LLA) en tratamiento con glucocorticoides (GC), determinar la presión intraocular (PIO) en cuatro momentos del tratamiento (primer día – D0, a los ocho días – D8, a los veintiocho días – D28 y a los 6 meses – D6m) y identificar asociación de HO con PIO, grupo de edad, infiltración de líquido cefalorraquídeo (LCR), inmunofenotipado (IMF), sexo y muerte. **Metodología:** Diseño de estudio descriptivo y prospectivo que inscribió a niños con LLA en quimioterapia en un servicio público y especializado en oncología pediátrica desde enero/2013 hasta diciembre/2017. La PIO se midió en D0, D8, D28 y D6m de tratamiento. Las medidas superiores a 21 mmHg se consideraron HO. **Resultados:** De los 58 pacientes incluidos (edad entre 1,4 y 19,2 años), 17,2% (10 pacientes) presentaban HO, con mayores aumentos de presión arterial el D8 ($p < 0,001$), y los dos casos más el D28. Ningún paciente presentó síntomas y las presiones se normalizaron tras el cese de GC en D6m. Las variables sexo, edad, IMF e infiltración de LCR no fueron de riesgo para HO. No fue posible predecir mortalidad e infiltración de LCR en relación con los valores de PIO. **Conclusión:** El análisis de datos identificó 17,2% de HO en la muestra, las medias de PIO más altas se concentraron en D8 y otros dos casos ocurrieron en D28. Las características clínicas y de laboratorio previas al tratamiento no se asociaron con elevación de la PIO o infiltración por blastos de LCR y muerte.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda; Corticoides; Presión intraocular; Glaucoma; Niños.

1. Introdução

Os protocolos de tratamento da leucemia linfóide aguda (LLA) pediátrica, que resultam no alto taxa de cura da doença, incluem altas doses de glicocorticoides (GC) (de Farias et al., 2021), os quais são responsáveis por vários efeitos colaterais sistêmicos e órgão-específicos (Krag et al., 2021; Roberti et al., 2020), com alta associação a complicações oculares, como coriorretinite, endoftalmite, catarata e, a mais frequente, hipertensão ocular (HO) (Halfon-Domenech, 2021; Inaba & Pui, 2010; Pinto, 2019; Mendonca et al., 2019; Silva et al., 2021).

O aumento da pressão intraocular (PIO) marca o início fisiopatológico da lesão que, inicialmente, pode ser reversível e limitada. Todavia, pode existir progressão pelo acúmulo do fármaco na córnea delgada dos pacientes pediátricos (Roberti et al., 2020), levando ao desenvolvimento do glaucoma cortisônico, fase na qual o nervo óptico já está acometido e, uma vez lesionado, pode evoluir rapidamente e, quase sempre, de forma assintomática, para redução da acuidade visual e cegueira (Spaeth et al., 2009).

Os efeitos colaterais sistêmicos dos GC são bastante conhecidos em pacientes com LLA. Por outro lado, a frequência e a gravidade dos efeitos oculares do GC ainda necessitam ser determinadas.

Devido a otimização e os avanços no tratamento, além do consequente aumento na expectativa de vida dos pacientes com LLA (Silva et al., 2021), supõe-se que os impactos do uso de GC, particularmente seus efeitos oculares, sejam cada vez mais observados. Sendo assim, e buscando melhorar a qualidade de vida desses pacientes, é importante encontrar a melhor estratégia de identificação das complicações oculares e de prevenção do pior efeito colateral oftalmológico do tratamento da LLA, que é a perda visual.

O principal objetivo desse trabalho foi avaliar a frequência e fatores associados à HO em pacientes com LLA em uso de GC. Os objetivos específicos foram determinar o valor da PIO em quatro momentos do tratamento (primeiro dia – D0, após oito dias – D8, após vinte e oito dias – D28 e após 6 meses – D6m); identificar associação da presença de HO com os valores da PIO em todos os momentos de aferição, faixa etária, infiltração do LCR, IMF, sexo e óbito.

2. Metodologia

Enquanto modelo de estudo, é um estudo individual, observacional, prospectivo e analítico, do tipo coorte (Pereira et al., 2018), realizado no período de 01 de janeiro de 2013 a 30 de dezembro de 2017, em um centro de oncologia de Sergipe.

2.1 Elegibilidade e recrutamento

Os participantes elegíveis (critérios detalhados presentes na Figura I) foram diagnosticados com LLA e tratados de acordo com o protocolo do GBTLI-99. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LLA por imunofenotipagem de amostra de medula óssea ou sangue periférico, que realizaram aferição da PIO no D0, com idade < 19 anos e anuência do responsável, sem tratamento quimioterápico anterior, sem patologia ocular prévia e que não usaram glicocorticoide sistêmico nos 6 meses que antecederam o diagnóstico da LLA. Com base nesses critérios de inclusão, um total de 58 pacientes foram inicialmente identificados. O tamanho da amostra, definido em 34 pacientes, foi calculado levando-se em consideração um estudo piloto com os 15 primeiros pacientes, dentre os quais foi observada uma proporção de 26,67% de HO. Foram excluídos os pacientes que não permitiram a realização do exame oftalmológico. O projeto possui aprovação do comitê de ética em pesquisa, envolvendo seres humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS) com parecer de número 214.759 (Anexo A). Foi obtido o termo de consentimento livre e assistido (Anexo B) assinado pelos pais ou responsáveis legais dos pacientes, os quais aceitaram voluntariamente participar na pesquisa, em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki.

2.2. Coleta de dados

Foi realizada a avaliação da PIO por um único médico oftalmologista no D0, no D8, no D28 e no D6m (Mendonca et al., 2014; Mendonca et al., 2019). Foi utilizado o tonômetro de aplanção com aparelho tipo Perkins, após anestesia local com colírio de proparacaína a 0,5% e corante de fluoresceína. Foi considerada compatível com HO as medidas de PIO acima de 21 mmHg e tais pacientes foram tratados com colírio tópico de Maleato de Timolol 6,8mg/ml e Brizolamida 10mg/ml (Azorga®). Os pacientes foram acompanhados até o final do período de seis meses, ou, em caso de óbito, pelo tempo entre o D0 e o óbito.

2.3. Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado, levando-se em consideração um estudo piloto com os 15 primeiros pacientes, entre os quais foi observada proporção de 26,67% de HO. Levou-se em consideração ainda o tipo de estudo (coorte), a prevalência de HO na população não exposta como 3,5% (Espinosa M et al., 2017), nível de significância de 5% e poder do teste de 80%. O cálculo foi efetuado com o auxílio da calculadora online *EpiTools Epidemiological Calculators* desenvolvida pela Ausvet Pty Ltd. (Sergeant, 2019). O tamanho da amostra calculado foi de 34 pacientes.

As variáveis quantitativas foram testadas para normalidade, usando o teste de Shapiro-Wilk e reportadas em média, desvio padrão com intervalo de confiança (IC) de 95% e amplitude, ou em forma de *boxplot*, com mediana, quartis e amplitude.

Variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas, e foram testadas para associação usando o teste do chi-quadrado e pós-teste Cramer-V para força da relação, sendo que um valor < 0,20 foi considerado com fraco, entre 0,2 e 0,3 como moderado, de 0,3 a 0,5 como forte e acima disso como associação muito forte. Variáveis dicotômicas (óbito, PIO \geq 21 e infiltração do LCR) foram analisadas através de modelo de regressão logística binomial, para predição de efeito. Variáveis quantitativas foram comparadas pelos testes Wilcoxon ou Mann-Whitney.

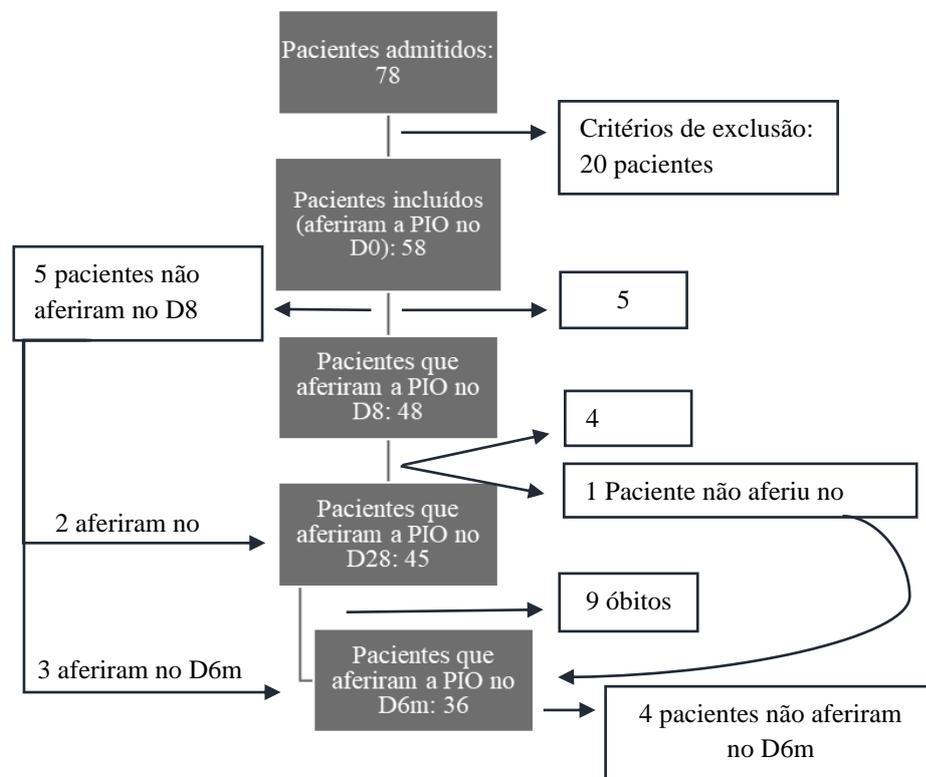
Foi calculado, ainda, o risco relativo, com intervalo de confiança de 95%. Como as medidas da PIO do olho esquerdo e direito apresentavam alta correlação ($r^2 = 0,943$), foi utilizada a média entre as duas medidas nos cálculos estatísticos. Foi considerado significativo o $p < 0,05$.

3. Resultados

Durante o período do estudo, foram admitidos 78 pacientes, dos quais 58 (74%) foram incluídos. Destes, 18 (31%) foram a óbito antes de completar o seguimento de 6 meses e 30 pacientes realizaram todas as aferições entre o D0 e o D6m.

Na tentativa de recuperar seguimento, os pacientes que faltaram para algumas aferições voltaram na consulta seguinte. Essas medidas da PIOs foram registradas e usadas para realizar algumas análises. Dos 5 pacientes que não aferiram no D8, o fizeram no D28 e D6m, e os outros três aferiram somente no D6m; dos que não aferiram no D28, um aferiu no D6m. Assim, o total de aferições foi de 58 no D0, 48 no D8, 45 no D28 e 36 no D6m, conforme fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma mostrando a distribuição dos pacientes incluídos na coorte nos diferentes momentos: no início do tratamento (D0), no oitavo dia (D8), no 28º dia (D28) e ao fim de seis meses (D6m).



PIO = pressão intraocular.

Fonte: Autores.

Foram incluídos 58 pacientes, cuja média de idade foi de $8,9 \pm 1,3$, com variação de 1,4 a 19,2 anos. Observou-se que 27,6% (16 pacientes) apresentaram alguma alteração oftalmológica, sendo: 1,72% (1 paciente) com envolvimento ocular direto isolado (infiltração leucêmica ocular) e 25,9% (15) com envolvimento ocular indireto. Destes, 5,2% (3) apresentaram hemorragia retiniana, 1,72% (1), uveíte por Herpes Zoster, 1,72% (1), celulite orbitária e 17,24% (10), hipertensão ocular.

Dez pacientes evoluíram com HO, sendo 13,8% (8 pacientes) no D8 e 3,4% (2 pacientes) no D28. Todos eles foram adequadamente tratados com medicação de efeito antiglaucomatoso, com boa resposta: todos que no D8 e no D28 apresentaram HO já estavam com a PIO controlada nas aferições seguintes. Esses pacientes foram caracterizados quanto ao sexo, à faixa etária, infiltração do LCR, IMF e óbito (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação entre pacientes com PIO normal e alterada quanto a diferentes variáveis.

VARIÁVEIS	TOTAL (%)	PIO ≥ 21 mmHg (%)	PIO < 21 mmHg (%)	Valor p* (Cramer-V)
Sexo				
Feminino	28 (48,3)	4 (6,9)	24 (41,4)	0,820 (0,565)
Masculino	30 (51,7)	6 (10,3)	24 (41,4)	
Faixa Etária				
≥ 9 anos	35 (60,3)	6 (10,3)	29 (50,0)	1,000 (0,980)
< 9 anos	44 (39,7)	4 (6,9)	19 (32,8)	
LCR				
Infiltrado	14 (24,1)	1 (1,7)	13 (22,4)	0,458 (0,251)
Não-infiltrado	44 (75,9)	9 (15,5)	35 (60,4)	
IMF				
Células B	52 (89,7)	9 (15,5)	43 (74,2)	1,000 (0,969)
Células T	6 (10,3)	1 (1,7)	5 (8,6)	
Óbitos				
Sim	18 (31,0)	2 (3,4)	16 (27,6)	0,650 (0,407)
Não	48 (69,0)	8 (13,8)	32 (55,2)	
TOTAL	58 (100,00)	10 (17,2)	48 (82,8)	

*Quiquadrado; PIO = Pressão Intraocular; IMF = Imunofenotipagem; LCR = Líquido cefalorraquidiano. Fonte: Autores.

O risco relativo para HO foi calculado, usando as variáveis sexo, idade, IMF, óbito e infiltração do LCR, não sendo observado risco significativo entre nenhum desses fatores (Tabela 2).

Tabela 2. Risco relativo para Hipertensão Ocular.

	Hipertensão Ocular	
	RR	IC 95%
Sexo	0,714	0,225 – 2,268
Faixa Etária	0,986	0,312 – 3,115
Imunofenotipagem	1,038	0,158 – 6,841
Infiltração do LCR	0,349	0,048 - 2,520
Óbito	0,556	0,131 – 2,359

LCR = Líquido cefalorraquidiano; RR = risco relativo; IC = Intervalo de Confiança. Fonte: Autores.

Na amostra estudada, a PIO máxima foi atingida em um tempo médio de $12,0 \pm 2,6$ dias, sendo a pressão média de 15,4 mmHg ($\pm 0,5$, 12-19 mmHg) no D0; de 18,3 mmHg ($\pm 0,9$, 13-27 mmHg) no D8; de 16,6 mmHg ($\pm 0,8$, 11-24 mmHg) no D28 e de 14,4 mmHg ($\pm 0,5$, 11-18 mmHg) no D6m.

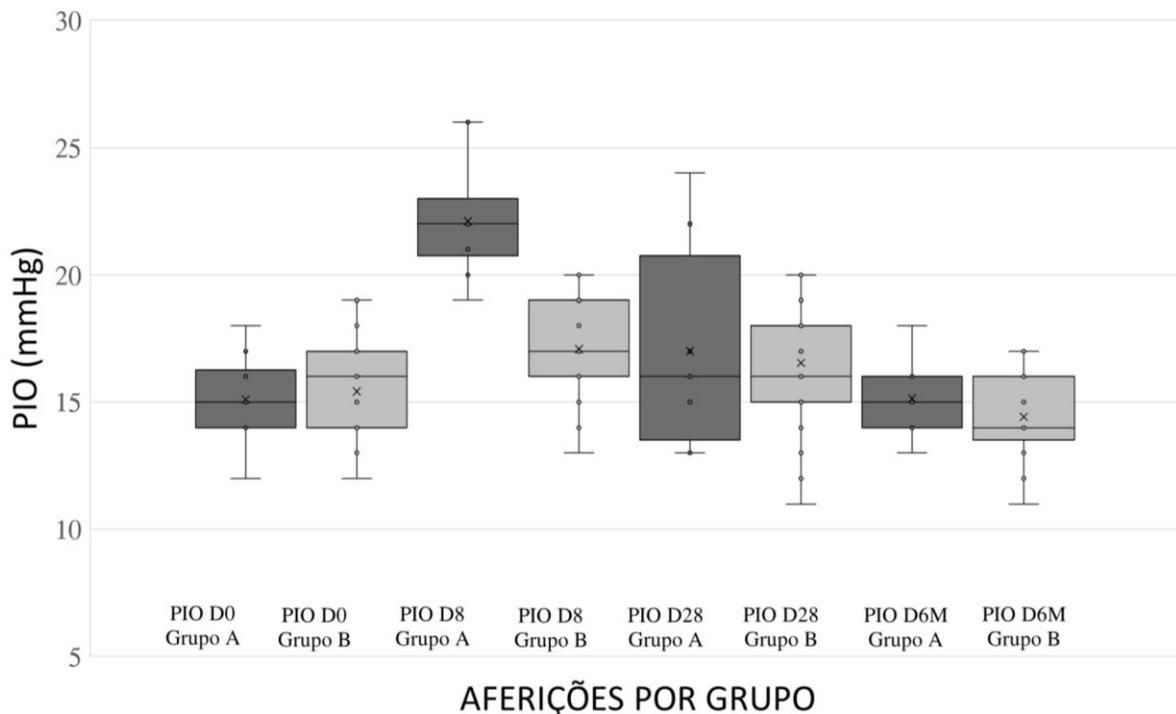
Um teste de comparações múltiplas, no qual foram pareados 43 pacientes, foi realizado com a finalidade de testar a diferença entre os grupos. A partir dele, observou-se diferença significativa ($p < 0,001$), com grande efeito ($\eta^2 = 0,252$), e com maior diferença entre o D0 e o D8 ($p < 0,001$) e entre o D8 e D28 ($p < 0,008$), sem diferença significativa entre o D0 e o D28 ($p = 0,082$). O valor amostral calculado foi de 34 pacientes, portanto, como só foram obtidas as quatro aferições de 30 pacientes, foi optado por analisar separadamente a comparação do D0 com o D6m, através do teste Wilcoxon para amostras pareadas, sendo o resultado não significativo, com valor de $p = 0,080$. Para melhor entendimento da distribuição da PIO, os

pacientes foram divididos entre os que sofreram HO em qualquer momento durante os 6 meses (grupo A) e os que mantiveram a PIO normal ao longo do tratamento (grupo B). Todos os dados colhidos foram resumidos através de *boxplot*, no qual cada grupo teve suas quatro aferições de PIO representadas (figura 2).

Observou-se que a distribuição da PIO dos dois grupos se comportou de forma semelhante no D0, com média de 15,1 mmHg ($\pm 1,2$, 12-18 mmHg) para o grupo A e de 15,4 mmHg ($\pm 0,5$, 12-19 mmHg) para o grupo B ($p=0,734$). Além disso, os maiores aumentos da PIO foram observados no D8, com média de 22,1 mmHg ($\pm 1,6$, 19-27 mmHg) para o grupo A contra 17,1 mmHg ($\pm 0,7$, 17-20 mmHg) para o grupo B ($p<0,001$).

Todos os pacientes do estudo tiveram normalização da PIO, com distribuição semelhante entre o D6m e o D0, com média de 14,4 mmHg ($\pm 1,6$, 13-18 mmHg) no primeiro grupo e 15,1 mmHg ($\pm 1,6$, 13-18 mmHg) no segundo ($p=0,424$). A Figura 2 também especifica as maiores PIOs para cada grupo de pacientes, evidenciando um valor máximo no D8 (PIO=27) que corresponde também a média mais alta de 22,1.

Figura 2. *Boxplot* mostrando a distribuição da PIO (mmHg) no período de 6 meses, comparando o comportamento da PIO dos pacientes que apresentaram HO (Grupo A) e dos que não apresentaram HO em algum momento do seguimento de 6 meses (Grupo B).



D0 = início do tratamento; D8 = oitavo dia do tratamento; D28 = 28º dia do tratamento; D6m = após 6 meses do início do tratamento; PIO = pressão intraocular. Fonte: Autores.

4. Discussão

A HO já foi descrita em outros estudos como a principal afecção oftalmológica nos pacientes pediátricos com LLA (Mendonca et al., 2019), concordando com os resultados aqui apresentados. Entretanto, alguns trabalhos divergem quanto a esse fato, pois não incluíram a aferição da PIO em seu método e identificaram a hemorragia retiniana como principal manifestação ocular (Schimid et al., 20016; Sharma et al., 2004; Prakash et al., 2016).

Neste trabalho, a incidência de HO foi de 17,2%, similar a incidência de 22,2% no estudo de Tripathi et al. (1992), com 54 crianças portadoras de doença inflamatória intestinal e de 20% no trabalho de Hayasaka et al. (2016), com 45 crianças acometidas por síndrome nefrótica. Essa semelhança, provavelmente, se dá pelo fato de todos esses trabalhos acompanharem crianças tratadas com altas doses de GC sistêmico. Todavia, quando os pacientes necessitam de GC tópico, o qual possui efeito mais potente sobre a PIO, as taxas de HO alcançam a incidência de 41,8% (Herbert et al., 2004).

Este estudo avaliou 58 pacientes recém diagnósticas com LLA antes do início do tratamento e todas as aferições da PIO no D0 foram menores a 21 mmHg. No D8, uma semana após o início do tratamento, 13,7% (8 pacientes) apresentaram HO ($p < 0,001$). Essa diferença estatisticamente significativa entre as aferições da PIO no D0 e D8 sugere que o tratamento com o GC levou a um aumento da PIO a níveis de HO, achado que está de acordo com estudo realizado anteriormente (Mendonca et al., 2014).

Do total de dez casos de HO que foram identificados, oito ocorreram no D8, exatamente uma semana após a introdução do GC, alertando quanto a um possível período crítico de resposta. Contudo, não se pode descartar a medida da PIO no D28, uma vez que novos casos foram identificados nesse dia. Todos os pacientes diagnosticados precocemente com HO no D0 foram tratados com terapia antiglaucomatosa, fato que justifica a redução dos casos de HO no D28. O presente estudo, diferentemente de estudos anteriores, realizou a medida da PIO no D0 e no D6m e os resultados mostram que não houve diferença entre a PIO nessas aferições (nenhum paciente com $PIO > 21$ mmHg), reafirmando sua tendência a normalização, seja ela devido ao tratamento instituído, seja ela pela cessação do GC ao final do período terapêutico (Mendonca et al., 2014; Pilbeam et al., 2012; Yamasita et al., 2010). Esse achado é concordante com a literatura, a qual traz a HO como efeito adverso transitório na maioria dos casos (Orhan et al., 2016).

O tempo médio para alcançar a PIO máxima foi de $12 \pm 2,6$ dias, evolução próxima aos 9 dias que foi encontrado por Kawaguchi et al. (2014), que também fizeram uso de GC sistêmico.

Não foi observada na amostra deste estudo, relação entre a HO e a faixa etária, apesar de existir na literatura estreita ligação entre a idade e a resposta exacerbada ao GC (Badriyah et al., 2015; Lam et al., 2018), justificada pela imaturidade das estruturas oculares nos menores de 8 anos²⁰. Também não foi encontrada relação entre HO e o sexo, resultado que concorda com outros trabalhos (Kawaguchi et al., 2014; Nuyen et al., 2017).

Buscamos, ainda, relacionar a HO e reposta aos GC com infiltração do LCR, IMF e óbito, porém não foi encontrada diferença entre essas variáveis. Além disso, não foi possível prever mortalidade relacionada aos valores da PIO nos diferentes momentos, ao sexo, a idade.

Devido à redução da mortalidade por LLA, é necessária atenção para os efeitos colaterais de curto e longo prazos (Silva et al., 2021; Viana et al., 2015). Os pacientes apresentam infiltração dos vários órgãos e sistemas orgânicos já ao diagnóstico, com repercussões oculares bem documentadas (Barcelos et al., 2021). A exposição à quimioterapia com várias drogas tóxicas pode somar dano oftalmológico aos já inerentes à LLA, apresentando, na maioria dos casos, sintomatologia de caráter insidioso, a qual pode trazer repercussões negativas na qualidade de vida dos pacientes. Como visto aqui, a correta avaliação oftalmológica com medida da PIO antes do tratamento e realizada no D8, D28 e D6m pode diagnosticar precocemente a HO e, assim, prevenir danos oculares irreversíveis.

Este estudo apresenta como fragilidade a dificuldade do seguimento prolongado necessário para colher os dados, principalmente por se tratar de pacientes com baixo nível socioeconômico de um serviço de referência em oncologia na rede pública, muitas vezes precisando se deslocar de cidades do interior para consulta. Além disso, outra dificuldade ocorreu na aferição da PIO em crianças muito pequenas, as quais facilmente se assustavam com o exame, não sendo possível aferir a PIO, mesmo com a utilização de técnicas para acalmá-las no momento do exame. Dessa forma, ao final do estudo, a faixa etária da amostra foi mais elevada, devido à maior facilidade de aferição da PIO.

5. Conclusão

A análise dos dados identificou 17,2% de HO na amostra. Observou-se que as maiores médias da PIO se concentraram no D8 (80% dos casos), parecendo ser esse o momento crítico para o aumento da PIO. Outros dois casos ocorreram no D28. Características clínicas e laboratoriais pré-tratamento e dados admissionais não se associaram à elevação da PIO e nem à infiltração de LCR e óbito.

Sendo elevado o potencial de cura dos pacientes pediátricos com LLA e o consequente aumento na taxa de sobrevivência pós-doença, é importante entender quais efeitos colaterais podem ocorrer, principalmente os silenciosos danos intraoculares, para encontrar e desenvolver as estratégias para a prevenção da perda visual induzida pelos GC e, assim, garantir a melhor qualidade de vida possível. O estudo propõe que o exame oftalmológico com aferições da PIO no D0, D8, D28 e D6m pode auxiliar no diagnóstico precoce da HO e de outros acometimentos oculares nesses pacientes.

Dessa forma, para complementar a análise aqui apresentada e melhorar de forma substancial o bem-estar e o conforto pós tratamento com GC dos, cada vez mais numerosos, sobreviventes da LLA, são necessários estudos que analisem uma amostra maior de pacientes, incluindo estratégias que facilitem a aferição da PIO em lactentes e crianças menores, e que abordem a diferença entre o corticoide utilizado (prednisona e dexametasona) e sua dose cumulativa.

Referências

- Badriyah, I. N., Irfani, I., & Rakhmilla, L.E. (2015). Characteristics of Childhood Steroid-Induced Glaucoma patients in National Eye Center, Cicendo Eye Hospital, Bandung, Indonesia from 2007 to 2011. *Althea Medical Journal*, 2(3). <https://doi.org/10.15850/amj.v2n3.558>
- Barcelos R., Roisman, L., Tochetto, L. B., Tochetto, B. B., Fontoura, T. P. D., & Kohler, L. I. A. (2021). Alterações retinianas em pacientes com leucemia linfocítica aguda (IIa): discussão de tema a partir de relato de caso. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 80(1):33-41. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20210007>
- de Espinosa, M. M., Pérez, R. P., Schiattino, P. M., Cossío, M. I., & Ponce, J. (2017). Juvenile glaucoma: Long-term development of ocular hypertension in children. *New Front Ophthalmol*, 3(1):1-4.
- de Farias, J. V. M., Chaves, R. G. R., & Albuquerque, M. T. F. (2021). Perfil clínico-epidemiológico das crianças e adolescentes em leucemia linfocítica aguda atendidas em um hospital de referência de Imperatriz-MA. *Facit Business and Tecnology Journal*, 23(1)85-98. ISSN: 2526-4281.
- Halfon-Domenech, C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC-Pediatria*. 56(1), 1-9. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(21\)44720-7](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(21)44720-7)
- Hayasaka, Y., Hayasaka, S., & Matsukura H. (2006). Ocular Findings in Japanese Children with Nephrotic Syndrome Receiving Prolonged Corticosteroid Therapy. *Ophthalmologica*, 220(3):181-5. <https://doi.org/10.1159/000091762>
- Herbert, H. M., Viswanathan, A., Jackson, H., & Lightman, S. L. (2004). Risk Factors for Elevated Intraocular Pressure in Uveitis. *Journal of Glaucoma*, 13(2):96-9. <https://doi.org/10.1097/00061198-200404000-00003>
- Inaba H., & Pui, C. H. (2010). Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, 11(11):1096-106. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70114-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70114-5)
- Kawaguchi, E., Ishikura, K., Hamada, R., Nagaoka, Y., Morikawa, Y., Sakai, T., Hamasaki, Y., Hataya, H., Noda, E., Miura, M., Ando, T., & Honda, M. (2014). Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 29(11):2165-71. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2848-x>
- Krag, S., Larsen, D., Albertsen, B. K., & Glerup, M. (2021). Risk of ocular hypertension in children treated with systemic glucocorticoid. *Acta Ophthalmologica*, 99(8), e1430-e1434.
- Lam, C. S., Kalthum, M. U., Norshamsiah., M. D., & Bastion, M. L. C. (2018). Case series of children with steroid-Induced glaucoma. *Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia* [online], 13(3), 32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30800232>
- Mendonca C. de Q., de Souza, C. P., Martins-Filho, P. R., Viana, S. S., Leal, B. C., & Cicolotti, R. (2014). Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-hodgkin lymphoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(11):2083-5. <https://doi.org/10.1002/pbc.25070>
- Mendonca C. de Q., Freire, M. V., Viana, S. S., Tavares, M. K. S., Silva, W. M. A., & Cicolotti R. (2019). Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. *Leukemia Research*, 76:24-8. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.017>
- Nuyen, B., Weinreb, R. N., & Robbins, S. L. (2017). Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 21(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.09.026>
- Orhan, B., Malbora, B., Akça Bayar, S., Avcı, Z., Alioğlu, B., & Özbek, N. (2016). Ophthalmologic Findings in Children with Leukemia: A Single-Center Study. *Türk Oftalmoloji Dergisi*, 46(2):62-7. <https://doi.org/10.4274/tjo.03880>

- Pereira A. S., Shitsuka D. M., Parreira F. J., & Shitsuka R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Pilbeam, K., Salvi, S., & Havani, A. (2012). Corticosteroid-induced glaucoma as a complication of induction therapy in a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL). ASPHO Abstracts. *Pediatric Blood and Cancer*, 58:1014-1097.
- Pinto, S. S. (2019) Papel dos glicocorticoides no tratamento de neoplasias malignas. *Revista Científica UNIFAGOC-Saúde* [online], 4(1):40-16. <https://revista.unifagoc.edu.br/index.php/saude/article/viewFile/414/417>
- Prakash, A., Dhasmana, R., Gupta, N., & Verma, S. (2016). Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Annals of African Medicine*, 15(3):97. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.188887>
- Remè, C., & Lalive d'Epinau, S. (1981). Periods of development of the normal human chamber angle. *Documenta Ophthalmologica*, 51(3):241-68. <https://doi.org/10.1007/bf00143888>
- Roberti, G., Oddone, F., Agnifili, L., Katsanos, A., Michelessi, M., Mastropasqua, L., Quaranta, L., Riva, I., Tanga, L., & Manni, G. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. (2020). *Survey of Ophthalmology*, 65(4):458-72. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.01.002>
- Schmid, K. E., Kornek, G. V., Scheithauer, W., & Binder, S. (2006). Update on Ocular Complications of Systemic Cancer Chemotherapy. *Survey of Ophthalmology*, 51(1):19-40. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.11.001>
- Sergeant, E. S. G. (2018). Epitools epidemiological calculators. *Ausvet Pty Ltda*. <http://epitools.ausvet.com.au>
- Sharma, T., Grewal, J., Gupta, S., & Murray, P. I. (2004). Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye*, 18(7):663-72. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701308>
- Silva, D. D., Silva, I. E., Almeida, F. M., Souza, V. I., Nascimento, P. L., & Britto, L. R. (2021). Perfil infanto-juvenil e sobrevida de pacientes com leucemia linfóide aguda do semiárido brasileiro. *Brazilian Journal of Development*, 7(3):25085-93. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-286>
- Spaeth, G. L., Barros, D. S. M. de, & Fudemberg, S. J. (2009). Visual Loss Caused by Corticosteroid-Induced Glaucoma: How to Avoid It. *Retina*, 29(8):1057-61. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181b32cfd>
- Tripathi, R. C., Kirschner, B. S., Kipp, M., Tripathi, B. J., Slotwiner, D., Borisuth, N. S., Karrison, T., & Ernest, J. T. (1992). Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. *Gastroenterology*, 102(6):1957-61. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90319-t](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90319-t)
- Viana, S. S., Lima L. M. de, Nascimento, J.B. do, Cardoso, C. A., Rosário, A. C., Mendonça, C. D., de Menezes-Neto, O. A., & Cipolotti, R. (2015). Secular trends and predictors of mortality in acute lymphoblastic leukemia for children of low socioeconomic level in Northeast Brazil. *Leukemia Research*, 39(10):1060-5. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.07.007>
- Yamashita, T., Kodama, Y., Tanaka, M., Yamakiri, K., Kawano, Y., & Sakamoto, T. (2010). Steroid-induced Glaucoma in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Glaucoma*, (3):188-90. <https://doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181af321d>