

Alterações oftalmológicas decorrentes do tratamento do lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Melissa Mariti Fraga¹, Claudio Arnaldo Len², Luciana Peixoto dos Santos Finamor³,
Kimble Teixeira Fonseca Matos³, Cristina Muccioli⁴,
Maria Odete Esteves Hilário⁵, Maria Teresa Ramos Ascensão Terreri²

RESUMO

Objetivo: Avaliar retrospectivamente as alterações oftalmológicas de crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) em um serviço de reumatologia pediátrica terciário. **Métodos:** Avaliamos 117 pacientes com LESJ (85,5% do gênero feminino, 60,7% não caucasóides) com média de idade de 10,4 anos e média de tempo de evolução da doença de 5,4 anos que preenchiem no mínimo quatro critérios de classificação do LES de acordo com o *American College of Rheumatology* de 1997. Aplicamos um protocolo que continha dados clínicos e demográficos, queixas e alterações oftalmológicas, idade do início, tempo de uso e dose cumulativa das medicações. **Resultados:** Dos 117 pacientes, 24 (20,5%) apresentaram alterações oftalmológicas. Destes, 16 apresentaram alteração de fundo de olho associada a hipertensão arterial sistêmica e/ou uso de cloroquina, quatro apresentaram catarata, dois apresentaram glaucoma e dois apresentaram catarata e glaucoma. A média de idade do aparecimento das alterações oftalmológicas foi de 14,1 anos. Os pacientes com alterações oftalmológicas receberam, estatisticamente, maiores doses e tempos de pulsoterapia de glicocorticoide em relação aos pacientes sem alterações oftalmológicas [1,5 (0,4–1,6) versus 1 (0,2–1,6) mg/kg, P = 0,003; 25,7 (2–99) versus 17,8 (1–114) meses, P = 0,0001; respectivamente]. **Conclusão:** Verificamos alta prevalência de alterações oftalmológicas relacionadas principalmente ao tratamento do LESJ, o que demonstra a necessidade de avaliações regulares mesmo em pacientes assintomáticos, visando ao diagnóstico e intervenção precoces e à diminuição da morbidade ocular relacionada a essa doença.

Palavras-chave: doenças autoimunes, olho, glicocorticoides, adolescente.

© 2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, que se inicia antes dos 18 anos. A doença pode ocorrer em todas as raças. Na infância, meninas são afetadas 4,5 vezes mais que os meninos.^{1–4} De todos os casos de LES, 15%–17% se desenvolvem na infância.^{5,6} É raro o aparecimento da doença antes dos 5 anos de idade.

Para o diagnóstico de LES são utilizados os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology*⁷ em 1982 e revisados em 1997.⁸

Diversos medicamentos são utilizados para o tratamento do LESJ, dos quais os principais são os glicocorticoides, a hidroxicloroquina/difosfato de cloroquina e os imunossupressores

como azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e micofenolato mofetila.

Qualquer parte do olho ou do sistema visual pode ser afetada por processos trombóticos ou inflamatórios. A doença oftalmológica pode ser assintomática ou levar à cegueira, e pode não haver relação entre as manifestações oftalmológicas e atividade da doença. As manifestações oftalmológicas do LES variam desde acometimento das pálpebras pela doença mucocutânea até doença vascular retiniana e envolvimento neuro-oftálmico.^{9–12} Esclerite, episclerite, uveíte anterior e olho seco são alguns dos acometimentos oftalmológicos.

As manifestações de fundo de olho do LES consistem, geralmente, em manchas algodinosas com ou sem hemorragias intrarretinianas, papiledema, hiperemia e edema retinianos, os quais podem ocorrer mesmo na ausência de hipertensão

Recebido em 11/01/2011. Aprovado, após revisão, em 30/08/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Comitê de Ética: 337749. Universidade Federal de São Paulo. Setor de Reumatologia Pediátrica. Departamento de Pediatria. Setor de Uveíte. Departamento de Oftalmologia.

1. Reumatologista Pediatra; Pós-graduanda do setor de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

2. Reumatologista Pediatra; Professor-Adjunto de Pediatria da UNIFESP

3. Doutor em Oftalmologia; Médico-Assistente de Oftalmologia da UNIFESP

4. Doutora em Oftalmologia; Professora-Adjunta de Oftalmologia da UNIFESP

5. Reumatologista Pediatra; Professora-Associada de Pediatria da UNIFESP

Correspondência para: Maria Teresa Terreri. Rua Borges Lagoa, 802 – Vila Mariana. CEP: 04038-001. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: teterreri@terra.com.br

intracraniana.¹³ Oclusão das grandes arteríolas por espasmo e trombose também é descrita e ocorre associada a vasculite.¹²

Além das manifestações oftalmológicas próprias da doença, existem aquelas decorrentes do uso de medicações ou de complicações da doença, como a hipertensão arterial ou a doença tromboembólica.

O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações encontradas no exame oftalmológico de pacientes com LESJ e suas relações com o tratamento específico da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados, através de revisão de prontuários, as características demográficas e clínicas e os dados sobre a terapia de 117 pacientes, acompanhados de 1994 a 2009, com diagnóstico de LESJ de acordo com os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* em 1982⁷ e revisados em 1997.⁸ Como critérios de inclusão foram considerados todos os pacientes com prontuário completo e disponível e com tempo de evolução de pelo menos seis meses de doença. Aplicamos um protocolo com dados clínicos e demográficos, envolvimento sistêmico, doenças associadas, queixas e alterações oftalmológicas, idade do início, tempo de uso das medicações e dose cumulativa de glicocorticoide.

A atividade da doença foi medida pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K).¹⁴ O dano cumulativo da doença foi avaliado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus* (SLICC/ACR-DI).¹⁵

Os pacientes deste estudo foram submetidos ao exame oftalmológico, no serviço de oftalmologia da mesma instituição, a intervalos semestrais. O exame oftalmológico constou de medida de acuidade visual, biomicroscopia para avaliação da superfície ocular, tonometria e oftalmoscopia binocular indireta. Em alguns casos, quando havia indicação, era realizada campimetria.

Foram considerados com hipertensão arterial sistêmica os pacientes em cujo prontuário médico constava a informação de pressão arterial com níveis sistólicos e/ou diastólicos maiores ou iguais a p95 da tabela de níveis de pressão arterial conforme gênero, altura e idade em três ou mais ocasiões.¹⁶ A presença de anticorpo anticardiolipina foi registrada.

Para avaliar a associação entre as variáveis dicotômicas, utilizou-se o teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação entre os dois grupos, utilizou-se o teste *t* de Student para as variáveis paramétricas, e o teste de Mann-Whitney para as não paramétricas. Adotou-se significância menor que 5% ($P < 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Paulo.

RESULTADOS

Dos 117 pacientes avaliados, 85,5% eram do gênero feminino e 60,7% eram não caucasoides. A média de idade na avaliação foi de 10,4 anos. O tempo médio para o diagnóstico do LESJ foi de 9,9 meses, e o tempo médio de evolução da doença foi de 5,4 anos.

Desses pacientes, 24 (20,5%) apresentaram alteração oftalmológica em algum momento do seguimento clínico: 16 com alterações em fundo de olho, quatro com catarata subcapsular posterior, dois com glaucoma e dois com glaucoma e catarata subcapsular posterior. Destes, 21 (87,5%) pacientes eram do gênero feminino e 16 (66,7%) não caucasoides; a média de idade no diagnóstico do LESJ foi de 11,4 anos, e o tempo para o diagnóstico do LESJ variou de 1 a 22 meses, com média de 4,7 meses. A média de idade dos pacientes no início da alteração oftalmológica foi de 14,1 anos, com variação entre 5 e 16,2 anos.

No momento do diagnóstico da manifestação oftalmológica, a média do SLEDAI-2K foi de 4,2 (variando de 0 a 23), e a média do SLICC/ACR-DI foi de 1 (variando de 0 a 3).

Os dados clínico-demográficos dos pacientes com e sem alteração oftalmológica estão representados na Tabela 1.

Tabela 1

Dados clínico-demográficos dos pacientes com LESJ (n = 117) com ou sem alteração oftalmológica

LESJ	Sem alteração oftalmológica	Com alteração oftalmológica	P
Gênero feminino	79 (84,9%)	21 (87,5%)	NS
Não caucasóide	55 (59,1%)	16 (66,7%)	NS
Idade na alteração oftalmológica (anos) (mínima-máxima)	—	14,1 (5–16,2)	
Tempo de evolução da doença (anos) (mínima-máxima)	5 (0,2–14)	5,8 (0,6–13,8)	NS
Pacientes em uso de CE	9 (100%)	24 (100%)	
Dose máxima de CE (mg/kg)	1 (0,2–1,6)	1,5 (0,4–1,6)	0,003*
Duração do tratamento com CE (meses)	27,8 (1–107)	29 (3–103)	NS
Pacientes que fizeram uso de pulsoterapia com CE	74 (79,6%)	20 (83,3%)	NS
Tempo médio de duração da pulsoterapia (meses)	17,8 (1–114)	25,7 (2–99)	0,000 [§]
Pacientes em uso de cloroquina	93 (100%)	24 (100%)	—
Pacientes em uso de outros imunossuppressores	66 (70,9%)	13 (54%)	NS
Total de pacientes	93	24	—

CE: glicocorticoide; NS: não significante ($P > 0,05$).

**t* de Student (teste estatístico). [§]Mann-Whitney (teste estatístico).

Quatro dos 24 pacientes (16,7%) apresentaram queixas oftalmológicas. Destes, dois pacientes (8,3%) queixavam-se de hiperemia ocular, um paciente (4,2%) tinha queixa de prurido, e um paciente (4,2%), de ardência.

Dos 24 pacientes com alteração oftalmológica, sete (29,1%) apresentavam anticorpo anticardiolipina positiva: dois apresentaram catarata, um evoluiu com glaucoma, um apresentou papiledema, e três apresentaram alteração de mácula. Nenhum desses pacientes apresentou síndrome do anticorpo antifosfolípide.

A idade do aparecimento da catarata foi de 11 a 17,7 anos (média de 13,8 anos). A duração do uso de glicocorticoide nos seis pacientes que apresentaram catarata variou de 10 a 84 meses (média de 45 meses). Esses pacientes receberam pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 30 mg/kg/dia por três dias em um período que variou de 2 a 99 meses. A dose cumulativa de glicocorticoide encontrada foi de 35,5 g a 97,3 g. A idade de início do uso de glicocorticoide variou de 7,9 a 14,3 anos, com média de 13,8 anos.

A idade de aparecimento de glaucoma variou de 10,9 a 14,2 anos (média de 12,3 anos). A duração do uso de glicocorticoide nos pacientes que evoluíram com essa complicação variou de 3 a 53 meses (média de 21 meses). A dose cumulativa de glicocorticoide foi de 5 g a 40,5 g. Um paciente apresentou perda de visão unilateral irreversível secundária a glaucoma corticogênico.

Os 24 pacientes com alguma alteração ocular estavam em uso de glicocorticoide e hidroxiclороquina/difosfato de cloroquina no momento da alteração oftalmológica.

Os pacientes com alterações oftalmológicas receberam estatisticamente maiores doses e tempos de pulsoterapia com glicocorticoide em relação aos pacientes sem alterações oftalmológicas [1,5 (0,4–1,6) *versus* 1 (0,2–1,6) mg/kg, $P = 0,003$; 25,7 (2–99) *versus* 17,8 (1–114) meses, $P = 0,0001$; respectivamente]. Não houve diferença estatística nos outros parâmetros avaliados (Tabela 1).

Dos 16 pacientes com alteração no fundo de olho, oito (50%) apresentaram alteração em mácula associada ao uso de cloroquina (três em uso de hidroxiclороquina, dois em uso de difosfato de cloroquina e três em uso de difosfato de cloroquina e posteriormente hidroxiclороquina). Esses pacientes tinham uma duração média de uso da medicação de 2,7 anos (de 1 a 5 anos). A média de idade do aparecimento da alteração oftalmológica relacionada ao uso de hidroxiclороquina/difosfato de cloroquina foi de 14,6 anos. Três pacientes (37,5%) com alteração em mácula tiveram de suspender o uso da cloroquina (dois em uso de difosfato de cloroquina e um em uso de hidroxiclороquina).

Doze (50%) dos 24 pacientes apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS); destes, oito faziam uso de

um ou mais medicamentos anti-hipertensivos. Dos pacientes hipertensos, três (25%) apresentaram manchas algodonsas e papiledema, o que é compatível com a hipertensão arterial. Não encontramos descrição de vasculite retiniana ou uveíte em nenhum paciente.

DISCUSSÃO

A maioria dos trabalhos tem descrito alterações oftalmológicas relacionadas ao LES, e mais raramente são descritas alterações consequentes a medicações ou complicações da doença. Entretanto, publicações em pediatria são escassas.¹⁷ Em um trabalho com 52 pacientes com LESJ, foi observada uma frequência de 34,6% de alterações oftalmológicas. Destes pacientes, 61,1% apresentavam um tempo de evolução do LESJ superior a um ano.¹⁷

De acordo com relatos da literatura, a prevalência de alterações retinianas decorrentes do LES varia de 3% a 50% dos pacientes adultos.^{18,19} Em nossa casuística, a frequência de alterações oftalmológicas foi menor (20%).

Descrições na literatura apontam para uma frequência de cerca de 70% de ceratoconjuntivite seca em pacientes com LES.²⁰ No exame de biomicroscopia para avaliação da superfície ocular não encontramos essa associação.

A manifestação oftalmológica representou frequentemente uma manifestação tardia, pois foi decorrente, na maioria das vezes, de complicações do tratamento, levando a catarata, glaucoma e alteração de fundo de olho.

Encontramos alterações oftalmológicas exclusivamente decorrentes do uso de medicações como glicocorticoide ou cloroquina ou consequentes da hipertensão arterial sistêmica. A biomicroscopia foi realizada rotineiramente em todos os pacientes, porém não foi encontrada uveíte. Na literatura, a uveíte é descrita como achado raro.¹³

Sabe-se que o glaucoma e a catarata são complicações do tratamento com glicocorticoides sistêmicos e locais,⁹ o que sugere que essa medicação pode estar envolvida na gênese da alteração oftalmológica.

O acometimento oftalmológico pode evoluir, em casos graves, para a cegueira legal. Relato de caso em pacientes com LESJ observou cegueira decorrente de uveíte anterior em um paciente e vasculite retiniana secundária a infecção ocular por vírus da varicela-zóster em outro paciente. Os autores concluem que a atividade da doença e infecções podem levar a essa seqüela oftalmológica grave.²¹

A cloroquina é descrita como capaz de provocar toxicidade retiniana devido à impregnação em retina. Oito pacientes

tiveram alterações em fundo de olho compatíveis com esse evento adverso. Entretanto, essas alterações são descritas quando o medicamento é usado por mais de cinco anos, o que não aconteceu com os nossos pacientes, que apresentaram alteração retiniana mais precoce. Nenhum paciente estava recebendo a droga em doses superiores às preconizadas. São necessários exames oftalmológicos regulares a intervalos semestrais, para que essas alterações possam ser detectadas precocemente. Três pacientes em uso de cloroquina tiveram necessidade de suspender essa medicação.

Em um estudo, foi relatado que cerca de 1%–2% dos pacientes lúpicos apresentavam neurite ou isquemia óptica, manifestada como perda visual progressiva e palidez de papila.¹⁹ Em outro estudo, foram encontradas 5% de alterações no epitélio pigmentar da retina.²² Não encontramos nenhum paciente com essas alterações. Pacientes com LES e altos títulos de anticorpos anticardiolipina têm risco maior de desenvolver doença vascular ocular oclusiva.¹⁸ Apesar de termos encontrado sete pacientes com positividade desse anticorpo, nenhum apresentou doença tromboembólica.

Serão necessários estudos multicêntricos para avaliar as alterações oftalmológicas em pacientes com LESJ, de modo a termos uma população com número mais expressivo de pacientes. Dessa maneira, será possível estudar eventuais fatores de risco ou possíveis associações entre a presença dessas alterações oftalmológicas com dados demográficos, atividade e gravidade da doença, dano cumulativo, anticorpos antifosfolípidos e tratamento.

Verificou-se neste estudo alta prevalência de alterações de fundo de olho, relacionadas principalmente ao tratamento do LES. Concluímos que há necessidade de avaliações periódicas semestrais mesmo em pacientes assintomáticos ou sem doenças associadas, visando ao diagnóstico e à intervenção precoces e à diminuição da morbidade oftalmológica relacionada a essa doença.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE, Rasgale C. Lupus nephritis and encephalopathy. Prognosis in 58 children. *Arthritis Rheum* 1977; 20(2 Suppl):315–22.
- Norris DG, Colón AR, Stickler GB. Systemic lupus erythematosus in children: the complex problems of diagnosis and treatment encountered in 101 such patients at the Mayo Clinic. *Clin Pediatr (Phila)* 1977; 16(9):774–8.
- Hagge WW, Burke EC, Stickler GB. Treatment of systemic lupus erythematosus complicated by nephritis in children. *Pediatrics* 1967; 40(5):822–7.
- Celermajer DS, Thorner PS, Baumal R, Arbus GS. Sex differences in childhood lupus nephritis. *Am J Dis Child* 1984; 138(6):586–8.
- Cook CD, Wedgwood RJP, Craig JM, Hartmann JR, Janeway C. Systemic lupus erythematosus. Description of 37 cases in children and a discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. *Pediatrics* 1960; 26:570–85.
- Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: a review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)* 1954; 33(4):291–437.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271–9.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1725.
- Yap EY, Au Eong KG, Fong KY, Howe HS, Boey ML, Cheah WM *et al.* Ophthalmic manifestations in Asian patients with systemic lupus erythematosus. *Singapore Med J* 1998; 39(12):557–9.
- Vine AK, Barr CC. Proliferative lupus retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(6):852–4.
- Jabs DA, Fine SL, Hochberg MC, Newman SA, Heiner GG, Stevens MB. Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(4):558–63.
- Coppeto J, Lessell S. Retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1977; 95(5):794–7.
- Sivaraj RR, Durrani OM, Denniston AK, Murray PI, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(12):1757–62.
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29(2):288–91.
- Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Sanchez-Guerrero J *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3):363–9.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2006; 13(4):260–312.
- Al-Mayouf SM, Al-Hemidan AI. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *Saudi Med J* 2003; 24(9):964–6.
- Asherson RA, Mery P, Acheson JF, Harris EN, Hughes GR. Antiphospholipid antibodies: a risk factor for occlusive vascular disease in systemic lupus erythematosus and the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989; 48(5):358–61.
- Mendes LE, Gonçalves JOR, Costa VP, Belfort Jr R. Alterações oculares no lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Oftalmol* 1998; 61(6):713–6.
- Porto RB, Cestari ST, Pereira ERH, Tomazini P, Brambilla LC, Mauro Filho GL *et al.* Ceratoconjuntivite sicca em lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 1996; 36(1):25–8.
- Almeida RT, Aikawa NE, Sallum AM, Jesus AA, Sá LC, Silva CA. Irreversible blindness in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20(1):95–7.
- Bigolin S, Oyamauchi E, Claro C Del, Bryk Jr A, Komatsu MCG, Belotto E *et al.* Achados oculares e fundoscópicos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Oftalmol* 2000; 63(5):383–6.