Viviane Mayumi Sakata

**Análise integrada de parâmetros clínicos, estruturais
e funcionais nas fases aguda e não aguda da doença
de Vogt-Koyanagi-Harada : estudo longitudinal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientadora: Dra. Joyce Hisae Yamamoto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11 de 1 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP).

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sakata, Viviane Mayumi

Análise integrada de parâmetros clínicos, estruturais e funcionais nas fases aguda e não aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada : estudo longitudinal / Viviane Mayumi Sakata. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftalmologia.

Orientadora: Joyce Hisae Yamamoto.

Descritores: 1.Síndrome uveomeningoencefálica 2.Uveíte 3.Recidiva 4.Verde de indocianina 5.Angiografia 6.Tomografia de coerência óptica 7.Eletrorretinografia

USP/FM/DBD-154/15

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese à minha família.

Em especial, ao meu pai Kenji que, desde o princípio, não poupou esforços nem investimentos para me proporcionar uma visão mais ampla do mundo e da vida. Com seu exemplo, me ensinou o valor do estudo e da pesquisa, como uma forma de contribuir para a ampliação do conhecimento científico e consequente melhoria na saúde de nossos pacientes. Finalmente, dedico esta tese a meu pai, por ter me ensinado um dos mais valiosos conceitos que levarei por toda vida: a respeitar o paciente, no caso sujeito da pesquisa, sendo sempre grata a ele pela oportunidade de ajudá-lo.

À minha mãe Jacy que sempre me incentivou a prosseguir em busca dos meus ideais. Esteve em todo tempo disposta a me ajudar para que eu tivesse as melhores condições possíveis para realizar a tarefa a que me dispunha.

Ao meu marido Daniel, compreensivo e amoroso, um companheiro ao meu lado sempre preparado para me auxiliar nos desafios; ao meu irmão Lisandro, pelo exemplo de seriedade e excelência em tudo que faz; a minha irmã Patrícia e minha cunhada Angela por estarem sempre ao meu lado e aos meus sobrinhos lindos Renan, Lucas e Leonardo por me trazerem tanta alegria, com sua simplicidade, em todos os momentos.

À minha orientadora Dra Joyce, pessoa excepcional, a quem aprendi a respeitar e admirar. Um exemplo a ser seguido pela humildade, capacidade, discernimento e disciplina. Um ser humano como poucos, sempre preocupada com o bem estar do próximo e uma líder com capacidade de despertar o melhor em cada membro da sua equipe. Meu eterno respeito e gratidão!

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Remo Susanna Junior**, pela oportunidade de complementar minha formação e desenvolver o presente trabalho nesta grande escola.

Ao **Prof. Dr. Mario Luiz Monteiro**, por propiciar meu ingresso no programa da Pós-graduação em Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo e depósito desta tese

Ao **Dr. Edilberto Olivalves**, pela amizade, paciência e orientação durante todo tempo em que estive ligada a este Serviço de Uveítes.

Ao **Dr. Carlos Eduardo Hirata**, que com seu raciocínio lógico e senso crítico aguçado muito contribuiu na elaboração desta tese. Agradeço ainda pela amizade durante todo tempo que convivemos.

À **Dra. Maria Kiyoko Oyamada**, pela realização dos exames de eletrorretinograma e constante auxílio na interpretação dos mesmos, sem os quais este trabalho não teria o mesmo valor.

Ao **Dr. Rogerio Alves Costa**, por compartilhar seu vasto conhecimento em imagens do segmento posterior e me auxiliar desde os primeiros passos deste estudo.

À **Dra Cleide Guimarães Machado, Dr. Mauro Goldbaum e Dr. Sergio Luis Gianotti Pimentel**, pela colaboração na execução desta tese.

Ao **Prof. Dr. Jorge Kalil, Maria Lucia Marin e Helcio Rodriguez**, por permitirem e executarem os estudos imunológicos no Laboratório de

Imunologia do Instituto do Coração da FMUSP.

Aos colegas **Dr. Ever Rodriguez Caso, Dr. Felipe G. T. da Silva e Smairah Frutuoso Abdallah**, pela ajuda na coleta de dados e acompanhamento de cada caso.

Ao **Dr. André Maia**, por gentilmente permitir a realização dos exames de imagem em sua clínica na fase inicial deste projeto.

À **Regina Ferreira de Almeida**, por acompanhar meus passos durante todo período em que estive ligada à esta Pós graduação, sempre disposta a ajudar com carinho e dedicação.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo**, por conceder o auxílio e bolsa-doutorado, que permitiram a aquisição dos equipamentos necessários para execução deste trabalho e possibilitaram minha dedicação ao presente projeto.

À toda **equipe do Serviço de Oftalmologia** do Hospital das Clínicas da Universidade São Paulo, sem a qual este trabalho não seria possível.

Aos **Pacientes**, foco do estudo e objetivo principal desta tese. Espero que o material aqui compilado propicie melhor compreensão da doença e manejo mais eficaz pela comunidade científica, culminando em melhor qualidade de vida a todos os pacientes acometidos.

SUMARIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA1

2 REVISÃO DA LITERATURA.....4

- 2.1 Histórico e Critérios Diagnósticos4
- 2.2 Epidemiologia e Curso Clínico8
- 2.3 Manifestações Clínicas e Diagnóstico.....9
 - 2.3.1 Fases da doença9
- 2.4 Parâmetros Indicativos de Atividade Inflamatória11
 - 2.4.1 Parâmetros clínicos12
 - 2.4.2 Angiografia fluoresceínica14
 - 2.4.3 Angiografia com indocianina verde.....15
 - 2.4.4 Tomografia de coerência óptica.....17
- 2.5 Avaliação funcional19

3 OBJETIVOS22

- 3.1 Objetivo Geral22
- 3.2 Objetivos Específicos da Parte I22
- 3.3 Objetivos específicos da Parte II.....23

4 PACIENTES E MÉTODOS.....24

- 4.1 Pacientes24
- 4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão24
 - 4.2.1 Critérios de inclusão para parte I do estudo: “Parâmetros de atividade de doença: análise prospectiva em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em seguimento desde a fase aguda, pelo período mínimo de 12 meses”24
 - 4.2.2 Critérios de inclusão para parte II do estudo: “Avaliação de aspectos clínicos, angiográficos, tomográficos e eletrofisiológicos de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses”25
 - 4.2.3 Critérios de exclusão25

4.3	Definições	26
4.4	Tratamento e cronograma de acompanhamento dos pacientes incluídos	26
4.5	Avaliações	30
4.5.1	Clínica	30
4.5.2	Retinografia	30
4.5.3	Exames angiográficos	31
4.5.4	Tomografia de coerência óptica (TCO)	33
4.5.5	Eletrofisiologia	34
4.5.6	Leitura e análises dos exames	35
4.5.7	Critérios para incremento de tratamento ou tratamento adicional	39
4.5.8	Tipificação do HLA-DRB1*	39
5	RESULTADOS	40
5.1	Parte I: Parâmetros de atividade de doença: análise prospectiva em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em seguimento desde a fase aguda, pelo período mínimo de 12 meses ..	40
5.1.1	Fase inicial da doença	40
5.1.2	Evolução dos parâmetros de atividade	46
5.1.3	Análise dos padrões de evolução	49
5.1.4	Resultado funcional	53
5.2	Parte II: Avaliação de aspectos clínicos, angiográficos, tomográficos e eletrofisiológicos de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses	70
5.2.1	Caracterização geral da amostra	70
5.2.3	Análise dos casos com atividade clínica na câmara anterior e concomitância de sinais de inflamação posterior ..	78
5.2.4	Análise dos padrões de evolução	83
5.2.5	Análise eletrorretinográfica	85
6	DISCUSSÃO	96
7	CONCLUSÕES	116
8	REFERÊNCIAS	119

Apêndices

LISTA DE ABREVIATURAS

AGF -	Angiofluoresceinografia
AIV -	Angiografia com indocianina verde
APP -	Atrofia peripapilar
APP/D -	Atrofia peripapilar/ disco óptico
AUS -	<i>American Uveitis Society</i>
AV -	Acuidade visual
CA -	Câmara anterior
DR -	Descolamento de retina
EC -	Espessura de coróide
EPR -	Epitélio pigmentado da retina
ERG -	Eletrorretinograma
ERGct -	Eletrorretinograma de campo total
ERGmf -	Eletrorretinograma multifocal
HCFMUSP -	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo
Hz -	Hertz
HDO -	Hiperfluorescência do disco óptico
ISCEV -	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i> , Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão
IV -	Intravítrea
LCR -	Líquido cefalorraquidiano
MNVSR -	Membrana neovascular sub-retiniana
NR -	Não realizado
SA-	Segmento anterior
SR	Sub-retiniana
SUN -	<i>Standardization of uveitis nomenclature</i>
TCO -	Tomografia de coerência óptica
® -	Registrado

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Caso representativo dos aspectos do segmento posterior na avaliação inicial (T0) de paciente incluído na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (caso 5).....45
- Figura 2**- Espessura de coroide subfoveal em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de um ano desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201448
- Figura 3** - Regressão dos *dark dots* no olho esquerdo do paciente 3 com doença de Vogt-Koyanagi-Harada (padrão B) sem mudança na regressão padronizada do corticoide67
- Figura 4** - Sutil flutuação do extravasamento perivascular dos vasos da coroide (*fuzzy vessels*) e das lesões hipofluorescentes (*dark dots*) na angiografia com indocianina verde no paciente 6 com doença de Vogt-Koyanagi-Harada (padrão B) sem mudança na regressão padronizada do corticoide.....69
- Figura 5** - Concomitância de inflamação clínica (células na câmara anterior) e sinais subclínicos de inflamação no segmento posterior nos casos 4 e 7 com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201482

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de Sugiura para a doença de Vogt-Koyanagi-Harada	5
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para a doença de Vogt-Koyanagi-Harada da Sociedade Americana de Uveítes	6
Tabela 3 - Critérios Diagnósticos Revisados para a doença de Vogt-Koyanagi-Harada propostos pelo Comitê Internacional de Nomenclatura.....	7
Tabela 4 - Parâmetros de fundo de olho utilizados para classificação fundoscópica na doença de VKH estágio tardio ⁵³	21
Tabela 5 - Exemplo de redução de prednisona oral na fase aguda após a pulsoterapia com metilprednisolona na doença de Vogt-Koyanagi-Harada em um paciente com 60 kg	28
Tabela 6 - Graduação das células no segmento anterior pelo “Standardization of Uveitis Nomenclature <i>Working Group</i> ” ⁵⁴	30
Tabela 7 - Dados demográficos dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de um ano desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014	41
Tabela 8 - Características clínicas de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na avaliação inicial (T0) na fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....	43
Tabela 9 - Parâmetros de atividade inflamatória em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de um ano desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....	47
Tabela 10 - Caracterização da piora inflamatória, observada após os seis meses iniciais da doença, em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada em acompanhamento mínimo de 12 meses desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014	50

Tabela 11 - Frequência dos sinais na piora inflamatória, observada após os seis meses iniciais da doença, em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de 12 meses desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201451

Tabela 12 - Caracterização dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, classificados segundo o padrão de evolução, em acompanhamento mínimo de 12 meses desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201453

Tabela 13 - Medianas e intervalos do eletrorretinograma de campo total e multifocal de controles e pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na amostra total com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201455

Tabela 14 - Resultados individuais dos seis pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada que realizaram eletrorretinogramas de campo total e multifocal com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), e controles, Setor de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201458

Tabela 15 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12), aos 24 meses (T24) e a diferença entre o T24 e T12 expressa em porcentagem de mudança, apresentados em dois grupos de acordo com a introdução de tratamento adicional ou não durante o seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201459

Tabela 16 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal nos seis casos com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, que realizaram o exame com um mês do início da doença (T1), aos 12 (T12) e 24 meses (T24), , além da diferença entre os valores apresentados com 24 e 12 meses expressos em porcentagem, de acordo com o padrão de evolução, Setor de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201461

Tabela 17 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada com 1 mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), de acordo com o padrão de evolução e incremento de tratamento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201464

Tabela 18 - Características dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....71

Tabela 19 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, apresentados individualmente, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201472

Tabela 20 - Classificação utilizada para análise de concordância interobservador73

Tabela 21 - Concordância interobservador na leitura dos sinais de atividade inflamatória no segmento posterior de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201474

Tabela 22 - Concordância interobservador na leitura evolutiva dos sinais de atividade inflamatória no segmento posterior de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201475

Tabela 23 - Frequência dos sinais subclínicos, independente da concordância apresentada, em olhos sem atividade clínica de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201476

Tabela 24 - Situação inflamatória dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....77

Tabela 25 - Caracterização de onze episódios com atividade inflamatória na câmara anterior e sinais de atividade inflamatória no segmento posterior concomitantemente, em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201479

Tabela 26 - Caracterização dos casos com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, classificados segundo o padrão de evolução em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-201484

Tabela 27 - Eletrorretinogramas de campo total (ERGct) e multifocal (ERGmf), inicial (Ti) e final (Tf) dos 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....86

Tabela 28 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal de 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda na inclusão, no término do seguimento e a diferença entre o T24 e T12 expresso em porcentagem de mudança, apresentados em dois grupos de acordo com a introdução de tratamento adicional ou não durante o seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....89

Tabela 29 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal e a diferença entre o tempo final e inicial expressa em porcentagem, em 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, no início e término do seguimento, de acordo com o padrão de evolução, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....91

Tabela 30 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total (ERGct) e multifocal (ERGmf) de 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, no início e término do seguimento, de acordo com o padrão de evolução com ou sem tratamento imunossupressor, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014.....94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de inclusão para parte I do estudo	24
Quadro 2 - Critérios de inclusão para parte II do estudo	25
Quadro 3 - Cronograma das avaliações de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada em acompanhamento desde o início da doença na fase aguda (Parte I)	29
Quadro 4 - Cronograma das avaliações de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada incluídos na fase não aguda (Parte II)	29
Quadro 5 - Critérios avaliados na leitura da angiografia fluoresceínica na parte II do estudo em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda	36
Quadro 6 - Critérios avaliados na leitura da angiografia com indocianina verde na parte II do estudo em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda	36

RESUMO

Sakata VM. *Análise integrada de parâmetros clínicos, estruturais e funcionais nas fases aguda e não aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada : estudo longitudinal* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 125p.

OBJETIVO: Descrever prospectivamente o curso da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) com integração de parâmetros de atividades clínicos, estruturais e funcionais. **MÉTODOS:** Foram incluídos pacientes com diagnóstico da DVKH na fase aguda (parte I) e não aguda (tempo de doença maior que 12 meses; parte II). Os pacientes na fase aguda receberam tratamento inicial padronizado com pulsoterapia de metilprednisolona seguido de corticoterapia oral em doses lentamente regressivas, pelo período de 15 meses. As avaliações consistiram em exame clínico, retinografia, angiografias com fluoresceína (AGF) e indocianina verde (AIV) e tomografia de coerência óptica (TCO). Foram realizadas nos seguintes momentos: parte I, no diagnóstico e meses 1, 2, 4, 6, 9 e 12; parte II, na inclusão e a cada três meses. Eletroretinograma campo total (ERGct) e eletroretinograma multifocal (ERGmf) foram realizados na parte I, no 1.º mês e a cada seis meses e, na parte II, na inclusão e com 12 meses. A leitura dos exames, na parte I, foi efetuada por duas leitoras, não mascaradas; na parte II, foi realizada por três leitores mascarados e treinados, sendo considerada a leitura concordante entre, pelo menos, dois examinadores. As angiografias e TCO foram realizadas no aparelho Spectralis® (HRA+OCT, Heidelberg Engineering). Tratamento adicional com corticoterapia em doses imunossupressoras ou intensificação da imunossupressão sistêmica foi indicado nos casos com recidivas clínicas, na presença de sinais de atividade à AGF ou duas pioras consecutivas $\geq 30\%$ no ERGct. Os sinais de atividade detectados na AGF, AIV e TCO foram denominados sinais subclínicos. **RESULTADOS:** Na **parte I**, foram incluídos nove pacientes (7F/2M) com idade mediana de 33 anos e intervalo mediano entre início dos sintomas e tratamento de 13 dias. Na **apresentação inicial**, sinais clínicos característicos da doença (coroidite difusa com hiperemia do disco óptico, descolamento seroso de retina e uveíte anterior acompanhados de sinais extraoculares) melhoraram dentro dos primeiros 30 dias em todos os casos. Os principais **sinais subclínicos** variaram no tempo de melhora ou desaparecimento: espessura de coróide (EC) subfoveal diminuiu para o valor mediano de $347\mu\text{m}$ aos 30 dias; *dark dots* diminuíram ao longo do seguimento, porém ainda estavam presentes aos 12 meses. **Piora da inflamação** foi observada em 17 de 18 olhos no tempo mediano de sete meses quando a redução do corticoide oral atingiu a dose média de $0,3\text{mg/kg/d}$. Os sinais subclínicos mais frequentemente observados foram *dark dots*, *fuzzy vessels* e aumento da EC. Em 10 destes 17 olhos a piora foi acompanhada de queda da função pelo ERG. Três **padrões de evolução** puderam ser caracterizados: sem recidivas clínicas ou subclínicas (padrão A, 1 olho), com recidivas subclínicas somente (padrão B, 11 olhos) e com recidivas clínicas (padrão C, 6 olhos). Identificou-se que a **EC aos 30 dias** após início do tratamento $\geq 506\mu\text{m}$ teve sensibilidade e especificidade $> 80\%$ na detecção dos casos com recidivas clínicas (padrão C). A **função pelo ERGct e ERGmf** permaneceu alterada em relação ao grupo controle com 24 meses, apesar da melhora progressiva

observada desde o início do tratamento. Na análise longitudinal dos pacientes, a função entre 12 e 24 meses permaneceu estável no grupo de doentes que recebeu tratamento adicional (8 olhos), enquanto no grupo que não o recebeu (4 olhos) houve deterioração da função ($p < 0,001$). Na análise dos grupos segundo padrão de recidiva, observou-se que os olhos com padrão B sem tratamento adicional tinham piora funcional maior em relação àqueles com padrão C ou B tratados ($p < 0,001$). Na **parte II**, foram incluídos 20 pacientes (17F/3M), com idade mediana ao diagnóstico de 31 anos, intervalo mediano entre início de sintomas e tratamento de 19 dias e tempo mediano de doença à inclusão de 55 meses. Na **avaliação da concordância interobservador na leitura dos sinais subclínicos**, EC teve concordância substancial ($\kappa = 0,8$), enquanto sinais angiográficos tiveram concordância sutil ($\kappa < 0,2$). O **curso da doença** em 85% dos pacientes foi com recidiva clínica (padrão C, 11 casos) ou recidiva subclínica (padrão B, 6 casos). Nas 11 avaliações com **detecção de células na câmara anterior** (CA), sinais subclínicos de inflamação de segmento posterior foram concomitantemente observados em 64% dos olhos. Esta mesma concomitância de sinais subclínicos de inflamação de segmento posterior na presença de células na CA foi observada na parte I do estudo. Nos **pacientes com padrão B**, a variação da EC foi o principal sinal subclínico observado. A **função pelo ERG** foi realizada sequencialmente em 13 casos. Olhos com padrão C (7 pacientes), com grande comprometimento funcional desde a inclusão, evoluíram com piora mais acentuada do que aqueles com padrão B (5 pacientes). Ao se individualizar os olhos com padrão B, observou-se que esse diferencial (padrão B melhor que C) devia-se ao grupo padrão B com tratamento ($p < 0,001$). **CONCLUSÕES:** Neste estudo prospectivo de pacientes com DVKH em seguimento mínimo de 12 meses, desde as fases aguda e não aguda, três padrões de evolução foram observados, sendo que 94% (parte I) e 85% (parte II) dos pacientes apresentaram recidiva/piora clínica (padrão C) e/ou subclínica (padrão B). Na parte I do estudo, a piora da inflamação foi detectada aos sete meses de evolução durante dose regressiva do corticoide equivalente a 0,3mg/kg/d, apesar do tratamento inicial com corticoides em altas doses lentamente regressivo. A EC aferida 30 dias após o início do tratamento acima de 506 μm mostrou-se um fator com sensibilidade e especificidade acima de 80% na identificação dos casos que evoluíram com recidivas clínicas. Dentre os sinais para detecção de inflamação subclínica, as alterações na EC são confiáveis, enquanto que sinais angiográficos devem ser interpretados com cautela. Exames sequenciais tornam a leitura mais confiável. A presença de células na CA comportou-se como a “ponta do iceberg” de uma inflamação mais difusa. O estudo eletrorretinográfico demonstrou resultado subnormal mesmo após 24 meses de seguimento na parte I; tratamento adicional pode evitar piora funcional nos pacientes com sinais subclínicos de inflamação. A pior função da retina em pacientes com inflamação clínica (padrão C) da parte II e dos pacientes com inflamação subclínica (padrão B) de ambas as partes do estudo sugerem que o tratamento ideal das recidivas inflamatórias ainda deve ser alvo de futuros estudos.

Descritores: 1.Síndrome uveomeningoencefálica; 2.Uveíte; 3.Recidiva; 4.Verde de indocianina; 5.Angiografia; 6.Tomografia de coerência óptica; 7.Eletrorretinografia

SUMMARY

Sakata VM. *Integrated analysis of clinical, structural and functional parameters in the acute and non-acute phases of Vogt-Koyanagi-Harada disease: a prospective study* [thesis]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 125p.

OBJECTIVES: To describe the course of Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD) prospectively, integrating clinical, structural and functional parameters. **METHODS:** Patients with VKHD in the acute (part I) and non-acute (more than 12 months from diagnosis) phases (part II) were included. Patients in the acute phase received a standard treatment with methylprednisolone pulsetherapy followed by high-dose oral corticosteroids with slow tapering during 15 months. Evaluations included clinical exams, fluorescein (FA) and indocyanine green (ICGA) angiographies and optical coherence tomography (OCT). In part I, they were performed at inclusion, then after 1,2,4,6,9, and 12 months; in part II, they were performed at inclusion then every 3 months for up to 12 months. Functional evaluation using electroretinography (ERG) was performed at inclusion and every 6 months in part I and at inclusion and at 12 months in part II. Two non-blinded readers analyzed the imaging exams in part I. In part II, three trained and blinded-readers performed the imaging exams analysis. For study's purpose, at least two concordant readings were considered. Imaging exams utilized the Spectralis® (HRA+OCT, Heidelberg engineering). Inflammatory signs detected on FA, ICGA and OCT were denominated as subclinical signs. Additional treatment with high doses of corticosteroids or more intensive systemic immunosuppression was indicated in cases with clinical signs of inflammation, with subclinical signs on FA or with two consecutive worsening >30% on ERG. **RESULTS:** Nine patients (7F/2M) were included in part I; median age was 33 years old and median time elapsed from onset of symptoms to treatment was 13 days. At disease presentation, classic signs (choroiditis, anterior uveitis, serous retinal detachment, optic disc hyperemia and extraocular manifestations) were observed; they improved in 30 days after treatment. Subclinical signs improved in variable periods of time: subfoveal choroidal thickness (CT) decreased to a median value of 347 μ m, 30 days after the beginning of treatment, dark dots diminished during the follow-up but they were still observed at 12 months. Relapse (worsening of inflammation) was noticed in 17 of 18 eyes at a median follow up time of seven months, when tapering schedule corticosteroid dosage reached the mean dose of 0.3mg/kg/d of prednisone. Dark dots, fuzzy vessels and choroid thickening were the most frequent subclinical signs. Relapses in 10 of 17 eyes were concomitant with worsening on ERG. Three patterns of evolution could be delineated: no signs of inflammation (pattern A, 1 eye), only subclinical signs of inflammation (pattern B, 11 eyes) and clinical signs of inflammation (pattern C, 6 eyes). CT $\geq$ 506 μ m 30 days after the beginning of treatment was more than 80% sensitive and specific to detect more severe cases (pattern C). ERG parameters at 24 months were subnormal as compared to the control group, despite improvement during follow-up. Further long-term results after 24 month demonstrated stabilization of ERG parameters in patients that had

received additional treatment, whereas there was worsening in those patients who had not received additional treatment ($p < 0.001$). Moreover, pattern B patients without additional treatment had a further decrease on ERG values compared to results observed in pattern C or B patients with additional treatment ($p < 0.001$). In Part II, 20 patients (17F/3M) were included; median age at diagnosis was 31 years old, median lag time from onset of symptoms and treatment was 19 days and median time after diagnosis was 55 months. The interobserver agreement for CT reading was substantial (kappa 0.8), whereas for angiographic signs was slight (kappa < 0.2). Recurrences, clinically (pattern C, 11 cases) or subclinically (pattern B, 6 cases) detected, were observed in 85% of cases. Concomitant inflammation of posterior segment detected by subclinical signs was present in 64% of cases with cells in anterior chamber. Simultaneous signs of subclinical inflammation of posterior segment and anterior uveitis were also observed in part I. CT change was the main subclinical sign observed in pattern B patients. ERG evaluation was performed in 13 cases. Pattern C cases (7 patients) presented worse results than pattern B cases (5 patients). Further analysis depicted that pattern B patients who had an additional treatment had better results than pattern B non-treated and pattern C ($p < 0.001$). **CONCLUSION:** Three patterns of evolution were observed in VKHD patients during this prospective study, 94% (part I) and 85% (part II) presented recurrence/worsening with clinical (pattern C) or subclinical (Pattern B) signs of inflammation. In part I, worsening was observed at seven months after treatment start when reaching mean dose of 0.3mg/Kg/d of prednisone even after initial high-dose of corticosteroids followed by slow tapering. At day 30 after treatment, $CT \geq 506 \mu m$ had a greater than 80% sensitivity and specificity to detect cases with pattern C evolution. Considering subclinical signs, CT increase reliably detected recurrence, whereas angiographic signs required cautious interpretation. Sequential analysis was more conclusive than an isolated exam. Anterior chamber cells seemed to be the “tip of the iceberg” of a more diffuse inflammation. ERG analysis was subnormal even after 24 months of follow up since disease onset; additional treatment could prevent functional worsening in patients with subclinical signs of inflammation. Worse retinal function in patients with clinical recurrences (pattern C) in part II and subclinical recurrences (pattern B) in parts I and II suggest that ideal treatment of recurrences should be further pursued.

Descriptors: 1.Uveomeningoencephalitic syndrome; 2.Uveitis; 3.Recurrence; 4.Indocyanine green; 5.Angiography; 6.Tomography, optical coherence; 7.Electroretinography

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) é uma doença sistêmica autoimune que agride tecidos que contêm melanócitos como úvea, ouvido interno, meninge e pele, em indivíduo geneticamente susceptível. Clinicamente pode cursar em quatro fases: prodrômica, uveítica, convalescente e crônica.¹ A fase prodrômica pode ocorrer dias ou semanas antes dos sintomas oculares e caracteriza-se pela combinação variável de sintomas como meningismo, zumbido, náuseas e quadro gripal. Na sequência, sobrevém a fase aguda/uveítica, durante a qual ocorre coroidite bilateral com hiperemia de disco óptico, descolamento seroso da retina e uveíte anterior. Há importante queda da acuidade visual (AV) levando os pacientes a procurarem auxílio médico. Na fase convalescente, a doença está clinicamente inativa com surgimento das alterações pigmentares de coróide e de fâneros. A fase crônica caracteriza-se por surtos de reativação da doença que comumente determinam prejuízo funcional se não tratados adequadamente.¹

O prognóstico da doença de VKH é, habitualmente, considerado bom desde que um tratamento adequado seja instituído precocemente. O tratamento adequado compreende o início precoce de corticoterapia sistêmica em altas doses (1 a 1,5 mg/kg/dia) com retirada gradual por, no mínimo, seis meses.¹ Considera-se que tal forma de tratamento pode prevenir a evolução para fase crônica da doença e reduzir a incidência de manifestações extraoculares.¹ **Nos estudos anteriores, no entanto, o bom prognóstico baseou-se na AV como medida da função visual dos pacientes.** Assim, Beniz et al.² demonstraram que 59% dos pacientes obtiveram AV final melhor que 20/40. Neste estudo, o tempo médio de acompanhamento em 88% dos casos foi de 12,5 meses (1 a 109 meses). Similarmente, Rubsamen e Gass³ relataram uma série de 26 pacientes com doença de VKH, na qual 66% dos pacientes inicialmente tratados com

corticoide em dose imunossupressora alcançaram AV final melhor que 20/30. O tempo de acompanhamento médio foi de 53 meses (6 meses a 18 anos).

Sabe-se, no entanto, que a AV isoladamente não reflete a função visual de um indivíduo. Yang et al. avaliaram 11 pacientes (22 olhos) desde a fase aguda uveítica, que receberam tratamento inicial com corticoides em altas doses, e observaram que 25% dos pacientes ainda apresentavam eletrorretinograma (ERG) multifocal anormal após 12 meses, apesar de boa AV (90% dos casos apresentavam AV de 20/40 aos 12 meses).⁴ Morfologicamente, Suzuki et al. já haviam descrito progressão da doença para despigmentação difusa do fundo de olho (FO) (*sunset glow fundus*) em todos os 39 pacientes avaliados em sua série, apesar do tratamento inicial “adequado” e independente da presença de inflamação crônica.⁵ Em seguida, Chee et al. observaram diminuição da função através do ERG multifocal, no qual notaram queda da amplitude de P1 na área macular em 26 olhos com despigmentação difusa do FO.⁶ Mais especificamente, verificaram que pacientes com a relação entre área de atrofia peripapilar e disco óptico (APP/D) maior que dois apresentavam diminuição da amplitude e aumento da latência de P1 na área macular.⁶

Keino et al. avaliaram a relação entre inflamação crônica e a progressão para fundo em pôr do sol (*sunset glow fundus*).⁷ Neste estudo, descreveram progressão em 92% dos pacientes com inflamação crônica persistente e 62% dos pacientes com resolução completa da inflamação após seis meses do início do quadro. Sugeriu-se que a evolução para fundo em pôr do sol estaria, portanto, relacionada à inflamação persistente. Além disso, **aventou-se que, nos pacientes com aparente resolução completa da inflamação, atividade subclínica deveria estar presente levando à progressão do aspecto fundoscópico.**⁷ A angiografia com indocianina verde (AIV) passou a ser estudada como novo método para detecção de atividade inflamatória no segmento posterior. Bouchenaki et al. sugeriram que diante da detecção de sinais de atividade à AIV, tratamento imunossupressor sistêmico deveria ser utilizado, demonstrando regressão destes sinais após o tratamento.⁸ **No entanto, o real impacto deste**

tratamento na evolução e função visual dos pacientes é, ainda, indefinido. De fato, a forma ideal de monitoramento da atividade inflamatória e as situações nas quais se deve indicar ou intensificar o tratamento imunossupressor na doença de VKH são ainda incertos.

Neste contexto, desenvolveu-se o presente estudo para melhor avaliar sinais inflamatórios subclínicos na doença de VKH através de uma análise integrada de aspectos clínicos, angiográficos, tomográficos e funcionais prospectivamente em pacientes acompanhados desde as fases aguda e não aguda.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico e Critérios Diagnósticos

Vogt em 1906 descreveu inicialmente uma uveíte bilateral em pacientes com poliose. Posteriormente em 1926, Harada descreveu cinco casos de uveíte posterior bilateral com descolamento seroso da retina associados à pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR). Koyanagi em 1929 descreveu seis pacientes com iridociclite bilateral crônica, associada à despigmentação da pele (vitiligo), perda de cabelo em placas (alopécia) e esbranquecimento dos cabelos associados à surdez e zumbido. Devido às similaridades e aos fatores sobrepostos destas condições clínicas, Babel em 1932 sugeriu que estas manifestações se tratavam da mesma entidade clínica, conferindo-lhe o nome de doença de Vogt-Koyanagi-Harada.⁹ No entanto, não havia exame laboratorial ou complementar que isoladamente diagnosticasse a doença. Surgiu, portanto, a necessidade de critérios diagnósticos bem definidos.

Em 1978, Sugiura sistematizou critérios diagnósticos para a doença de VKH (**Tabela 1**).¹⁰ Estes critérios apresentavam algumas limitações. Os critérios propostos tornavam mandatória a coleta de LCR e ressaltavam a importância da meningite serosa para o diagnóstico. Em levantamento realizado no Serviço de Uveítes do HCFMUSP abrangendo o período entre 1979 a 1999, 93% dos casos apresentavam exame de LCR alterado.¹¹ Segundo os mesmos critérios, a história pregressa de trauma ou cirurgia intraocular também era ignorada, deixando a possibilidade de confusão diagnóstica com oftalmia simpática. Além disso, Sugiura não contemplou critérios para diagnóstico de pacientes que chegam aos cuidados médicos na fase crônica da doença.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de Sugiura para a doença de Vogt-Koyanagi-Harada

Critérios
Critérios maiores
1. Uveíte aguda com acometimento dos dois olhos. Os sintomas podem passar despercebidos por até 10 dias no segundo olho.
2. Edema de retina circunscrito, mais pronunciado no polo posterior. A angiografia fluoresceínica revela vazamento do corante através do epitélio pigmentado da retina para os espaços sub-retinianos.
3. Pleocitose do líquido cefalorraquidiano no estágio precoce da doença.
Critérios menores
Disacusia, vertigem e hipersensibilidade do couro cabeludo ao toque são importantes para o diagnóstico precoce, quando presentes.
Células na câmara anterior, precipitados ceráticos granulomatosos e nódulos de íris são sinais importantes, mas podem estar ausentes precocemente.
Alopécia e despigmentação do olho e pele também são sinais importantes na fase convalescente da doença.
Despigmentação do limbo corneano (sinal de Sugiura) aparece de maneira precoce, cerca de 1 mês após o início e também tem valor para estabelecer o diagnóstico.

Os critérios 1 ou 2, e 3 são mandatórios para diagnóstico. Critérios menores (pródromos), se presentes, auxiliam no diagnóstico. Modificado de Sugiura¹⁰

Um novo grupo de critérios diagnósticos foi proposto pela Sociedade Americana de Uveítes (*American Uveitis Society*, AUS) em 1980 (**Tabela 2**).¹² Estes apresentavam limitações para o diagnóstico na fase aguda, pois dois dos quatro critérios ocorrem apenas após a fase aguda, especificamente uveíte anterior crônica ou recorrente e alterações cutâneas. Além disso, alguns desses sinais podem não se desenvolver em casos com evolução favorável. Assim, o aparecimento de sinais cutâneos, as manifestações extraoculares, bem como a cronificação da doença podem não se manifestar diante de tratamento precoce e adequado.^{13,14} Dos pacientes em seguimento no Serviço de Uveítes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período entre 1979 a 1999 apenas 28% apresentaram manifestações cutâneas ao longo da evolução da doença.¹¹ Assim, pode-se dizer que os critérios da AUS permitiriam diagnóstico apenas em pacientes com evolução desfavorável ou de maneira retrospectiva.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos para a doença de Vogt-Koyanagi-Harada da Sociedade Americana de Uveítes

Critérios
<p>Ausência de cirurgia ocular prévia ou trauma ocular penetrante e 3 dos 4 critérios a seguir:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Iridociclite bilateral crônica 2. Uveíte posterior: descolamento exsudativo de retina, descolamento exsudativo frustro de retina (hiperemia de disco, edema de retina e mácula e despigmentação difusa tardia ou <i>sunset glow fundus</i>) 3. Sinais neurológicos: zumbido, meningismo, sintomas envolvendo pares cranianos ou o sistema nervoso central, pleocitose do líquido cefalorraquidiano 4. Sinais cutâneos: alopecia, poliose ou vitiligo

Modificado de Snyder *et al.*¹²

Em 2001, o Comitê Internacional de Nomenclatura propôs os Critérios Diagnósticos Revisados (do Inglês, *Revised Diagnostic Criteria of the International Nomenclature Committee*) (**Tabela 3**).^{15,16} Este critério sanava as deficiências dos seus precursores pois permitia diagnóstico tanto precoce como tardio da doença e contemplava manifestações extraoculares da doença. Manifestações extraoculares neurológicas ou auditivas e cutâneas/tegumentares classificavam o paciente nas categorias incompleta (na presença de um tipo de manifestação extraocular) ou completa (na presença das duas categorias de manifestações extraoculares).

Tabela 3 - Critérios Diagnósticos Revisados para a doença de Vogt-Koyanagi-Harada propostos pelo Comitê Internacional de Nomenclatura

Critérios
VKH completa: critérios 1–5 presentes
VKH incompleta: critérios 1–3 com 4 ou 5 presente
VKH provável (ocular apenas): critérios 1-3 presentes
1. Ausência de trauma penetrante ou cirurgia ocular antes do início dos sintomas
2. Ausência de doença sistêmica e/ou evidências laboratoriais compatíveis com outras etiologias
3. Acometimento ocular bilateral (a ou b presentes, de acordo com a fase no momento do exame)
a) Manifestações precoces da doença
(1) Coroidite difusa (com ou sem uveíte anterior, células vítreas e/ou hiperemia de disco) manifestando-se como (a) regiões de acúmulo de líquido sub-retiniano, ou (b) descolamento exsudativo de retina bolhoso
(2) Se achados fundoscópicos não conclusivos; itens (a) e (b) devem estar presentes:
(a) alterações angiográficas clássicas,
(b) espessamento difuso de coroide sem evidência de esclerite posterior no ultrassom
b) Manifestações tardias da doença
(1) História clínica sugestiva de presença anterior dos achados do item 3a associado aos itens de (2) e (3) abaixo ou múltiplos sinais do item (3)
(2) Despigmentação ocular: (a) <i>sunset glow fundus</i> ou (b) Sinal de Sugiura
(3) Outros sinais oculares (a) lesões numulares, ou (b) acúmulos de pigmento, ou (c) uveíte anterior recorrente ou crônica
4. Achados neurológicos ou auditivos (podem ter sido resolvidos no momento da avaliação)
a) Meningismo (mal-estar, febre, cefaléia, náusea, dor abdominal, rigidez de nuca e coluna, ou a combinação destes fatores), ou
b) Zumbido, ou
c) Pleocitose do líquido cefalorraquidiano
5. Achados integumentares (que não sejam pré-existentes ao início dos sintomas neurológicos ou oculares)
a) Alopecia, ou b) Poliose, ou c) Vitiligo

Modificado de Read *et al.*¹⁵

2.2 Epidemiologia e Curso Clínico

No Japão a doença de VKH corresponde à segunda causa de inflamação intraocular, atingindo 7% dos casos.¹⁶ No Brasil, em serviços terciários, a doença de VKH é a principal causa de uveíte não infecciosa juntamente com doença de Behçet e é responsável por 2 a 4% dos casos de uveíte nestes serviços.^{17, 18}

Em estudo na população japonesa com ênfase no curso da doença, observou-se que de 26 casos avaliados no período entre 1978 a 1988, 35% evoluíram com a forma prolongada da doença (definida como persistência da atividade inflamatória após seis meses da abertura do quadro), enquanto 64% apresentaram a forma não prolongada (sem atividade inflamatória adicional). No entanto, prognóstico visual, baseado na acuidade visual (AV) melhor ou igual a 1,0, foi considerado favorável em 73% dos casos.¹⁹

Em recente trabalho retrospectivo realizado no Serviço de Uveítes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), 29 pacientes com doença de VKH em acompanhamento durante o período de 1997 a 2013, foram avaliados quanto ao curso clínico da doença.²⁰ Vinte e três pacientes iniciaram seu acompanhamento nesse serviço na fase aguda da doença e receberam o tratamento inicial, no máximo 30 dias após início dos sintomas com pulsoterapia endovenosa ou corticoide oral 1-1,5mg/kg/dia, com regressão durante seis meses ou mais. Pacientes que iniciaram seu acompanhamento na fase não aguda apresentavam história bem documentada de tratamento inicial semelhante ao descrito. O tempo médio de doença dos pacientes à inclusão foi de 65 meses, variando de 12 a 220 meses. Durante o período mínimo de seguimento de 12 meses, observou-se que somente seis pacientes (23%, 12 olhos) não apresentaram nenhum tipo de recidiva clínica, sendo este grupo denominado agudo-resolvido, enquanto 23 pacientes **(79%, 46 olhos) apresentaram curso crônico-recorrente** com recidivas clínicas ou angiofluoresceinográficas durante o acompanhamento. Neste último grupo, observou-se **fibrose sub-retiniana (SR)** na avaliação fundoscópica em

quatorze olhos (14/46 olhos, 30%). O tempo para início do tratamento foi considerado clinicamente diferente entre os três grupos: onze dias no grupo agudo-resolvido, quinze dias no grupo crônico-recorrente sem fibrose SR e vinte e cinco dias no grupo crônico-recorrente com fibrose SR, embora a análise não tenha alcançado significância estatística ($p=0,23$) (**Apêndice 1**). Chee et al publicaram anteriormente um artigo sobre a importância do tratamento precoce (antes de 15 dias do início dos sintomas). Relata que 67% dos casos tratados com altas doses de corticoide, em tempo menor que 15 dias desde o início dos sintomas evoluíram sem recidivas, enquanto nenhum paciente, que tenha recebido o mesmo tratamento após 15 dias ou com doses mais baixas do corticoide, evoluiu de forma quiescente (sem recidivas).²¹

A observação de casos graves no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, com frequência maior do que a descrita na literatura, desencadeou o início do delineamento do presente estudo prospectivo com objetivo de melhor compreender os sinais inflamatórios e a história da doença de VKH nessa população.

2.3 Manifestações Clínicas e Diagnóstico

2.3.1 Fases da doença

A doença de VKH ocorre cronologicamente em quatro fases: prodrômica, aguda ou uveítica, convalescente e crônica.¹

A fase prodrômica ocorre poucos dias antes dos sintomas oculares, e se caracteriza por febre, náusea, cefaléia, meningite asséptica, disacusia, zumbido, sintomas de gripe e dor orbitária.^{10,19} A fase aguda é caracterizada por embaçamento visual de início abrupto, geralmente bilateral e simétrico. O acometimento de segmento posterior manifesta-se como hiperemia e edema do disco óptico com lesões profundas de retina e corioide branco-amareladas, decorrentes da infiltração inflamatória desta última estrutura. A inflamação da corioide ocorre de maneira difusa, gerando pontos de

falência do epitélio pigmentado da retina (EPR). Por consequência, ocorre acúmulo de líquido sub-retiniano e descolamento de retina (DR) seroso. A investigação com angiofluoresceinografia (AGF) apresenta múltiplos pontos hiperfluorescentes no EPR com vazamento de contraste para o espaço sub-retiniano (do inglês, *pin-points*). Em consequência há hiperfluorescência tardia por acúmulo de contraste nas fases tardias do angiograma. O processo inflamatório pode também acometer o vítreo e segmento anterior do olho, manifestando-se como células inflamatórias no vítreo (vitrite) e uveíte anterior. A uveíte anterior pode ser não granulomatosa ou granulomatosa. Nesta última, ocorrem precipitados ceráticos granulomatosos do tipo “gordura de carneiro” (do inglês, *mutton-fat*) na face posterior da córnea e nódulos na superfície da íris (nódulos de Busacca) e/ou bordo pupilar (nódulos de Koeppe). A elevação da pressão ocular, que eventualmente ocorre nessa fase da doença, pode decorrer da inflamação do trabéculo escleral, do bloqueio do trabéculo por células inflamatórias, da presença de sinéquias anteriores extensas assim como do fechamento angular devido à anteriorização do diafragma irido-cristaliniano.^{22,23} O fechamento decorre de infiltração do corpo ciliar por células inflamatórias, com subsequente edema e deslocamento do diafragma irido-cristaliniano anteriormente, gerando crise de glaucoma agudo. Uma vez instituído o tratamento da doença de VKH, há reversão desses mecanismos.²³

A fase convalescente caracteriza-se por alterações pigmentares difusas (mais comumente denominada de fundo em pôr do sol), e/ou focais de fundo de olho. Pacientes que passam a apresentar iridociclite recidivante (entre 30-75% dos casos) são considerados na fase crônica, necessitando tratamento intensivo e muitas vezes prolongado.

2.3.2 Manifestações extraoculares

Os pacientes podem apresentar alterações extraoculares, afetando o tegumento e sistema nervoso. Dentre as manifestações tegumentares pode-se citar alopecia, vitiligo e poliose. Pode ocorrer também acometimento

do sistema nervoso central, com meningite linfocítica asséptica, hipoacusia e surdez neurosensorial. Embora essas manifestações sejam muito específicas da doença de VKH, a ausência destas não exclui o diagnóstico.¹⁵ Ainda, cabe ressaltar que são frequentemente sutis e transitórias, sujeitas ao efeito de tratamento sistêmico.²⁴

No artigo de Sakata et al. (**Apêndice 2**) apresentamos uma revisão da doença de VKH incluindo histórico, epidemiologia, etiopatogenia, clínica, monitorização da atividade inflamatória e tratamento.²⁵

2.4 Parâmetros Indicativos de Atividade Inflamatória

O quadro inicial da doença de VKH (fase uveítica) caracteriza-se pela exuberância dos sinais inflamatórios. A inflamação da coroide desencadeia o DR seroso, hiperemia e borramento das bordas do disco óptico, estende-se ao vítreo (células no vítreo) e segmento anterior (células e flare, eventualmente com precipitados ceráticos do tipo *mutton fat* e/ou nódulos na íris).^{1,3,26} À AGF, observam-se extravasamento de contraste no disco óptico, *pinpoints* com acúmulo do contraste no espaço sub-retiniano nas áreas de DR seroso, eventualmente sinais de vasculite e/ou edema de mácula.^{1,3,26} Fardeau et al. observaram em seu estudo que o extravasamento de contraste para o espaço sub-retiniano (*pooling*) através do EPR aconteceu na área em que se observou menor perfusão vascular e sugeriu que o acúmulo de líquido deveu-se à isquemia de coroide nesta região.²⁷ Da mesma forma, os achados na AIV são exuberantes na fase aguda da doença tornando-se mais discretos nas recidivas da fase crônica. Os sinais observados na fase aguda incluíram atraso no enchimento dos vasos da coroide, áreas de hiper e hipofluorescência lineares secundárias à presença de dobras da coroide, extravasamento perivascular precoce ou tardio (*fuzzy vessels*), áreas circulares hipofluorescentes secundárias à provável presença de granulomas de coroide (*dark dots*).²⁷ Descreveu-se que, após tratamento

imunossupressor inicial houve rápida regressão destes achados, sendo que a hiperfluorescência perivascular resolveu-se em aproximadamente três meses, enquanto que 90% dos *dark dots* desapareceram após quatro meses do tratamento inicial.²⁸

Na fase não aguda da doença (após 12 meses da abertura do quadro) os sinais inflamatórios tornam-se mais sutis e, como explanado anteriormente, sugere-se que, por passarem despercebidos, determinam tratamento insuficiente e progressão subclínica da doença.^{5,6,7} O desafio, atualmente, consiste em detectar esses sinais subclínicos de atividade inflamatória, além de compreender a intensidade de tratamento necessária e seu real efeito no prognóstico da doença de VKH. Para tanto, estudam-se os sinais clínicos de atividade inflamatória, bem como os sinais subclínicos detectados aos exames de imagem como a AIV, AGF e tomografia de coerência óptica (TCO).

2.4.1 Parâmetros clínicos

Os casos com evolução crônica/recorrente da doença de VKH caracterizam-se mais comumente pela presença de uveíte anterior com células na câmara anterior. A recidiva da uveíte anterior é comumente tratada somente com medicação tópica (corticoide, cicloplégico e midriático).¹ Sabe-se que na doença de VKH a agressão autoimune acontece preferencialmente na parte posterior da úvea, principalmente na região justapapilar, diminuindo gradualmente em direção ao equador, coroide periférica e úvea anterior.^{1,24,29} Entendia-se que, na fase não aguda, a recidiva inflamatória manifestava-se no segmento anterior pois a agressão autoimune já havia destruído primeiramente os melanócitos da coroide, sendo o ataque então direcionado aos melanócitos residuais da úvea (mais anteriores).¹⁰ No entanto, diante da observação da progressão da doença em casos aparentemente quiescentes, passa-se a discutir a presença de atividade inflamatória no segmento posterior não detectada e, conseqüentemente, tratada inadequadamente, somente com corticoterapia tópica.^{5,6,7}

Em estudo transversal dos parâmetros de atividade da doença de VKH na fase não aguda realizado no Serviço de Uveítes, HCFMUSP, com a inclusão de 33 pacientes, observou-se que 16 dos 66 olhos apresentavam células na câmara anterior e que 15 destes olhos (94%) **apresentavam pelo menos um sinal concomitante de atividade inflamatória no segmento posterior**. (Trabalho em fase final para envio para publicação).

A importância deste achado centraliza-se no fato de que as células na câmara anterior parecem representar somente a “ponta do *iceberg*” de uma inflamação mais difusa. Desta forma, tornam-se necessários novos estudos para avaliar a necessidade de tratamento sistêmico imunossupressor, associado ao tratamento tópico, para garantir a ação terapêutica completa, inclusive no segmento posterior. No entanto, é preciso questionar qual o real valor de sinais subclínicos no prognóstico da doença de VKH e se a presença de sinais como os *dark dots*, por exemplo, realmente significam inflamação ativa no segmento posterior. Publicações anteriores contemplam a dificuldade na diferenciação dos *dark dots* ativos dos cicatriciais.³⁰ Na literatura, sugere-se que diante da presença de *dark dots* na AIV, mesmo que isoladamente, introdução ou intensificação do tratamento imunossupressor deve ser realizada. Baseia-se a necessidade do tratamento na observação da menor progressão para fundo em pôr do sol nos casos tratados.^{8,31} Chee et al. sugerem que há disfunção retiniana nos casos com despigmentação difusa. Este estudo, porém não foi desenvolvido para avaliar função visual em olhos com fundo em pôr do sol, não sendo possível afirmar, portanto, se a disfunção observada é secundária a este fator ou à própria doença de VKH.⁶

A utilização de um sinal como guia para monitoramento terapêutico tem como um dos requisitos básicos a facilidade ou precisão na leitura quando realizada por qualquer oftalmologista. No estudo retrospectivo, realizado no presente serviço avaliou-se a concordância na leitura dos sinais inflamatórios por dois leitores. A concordância entre eles para leitura do edema macular e MNVSR à TCO e/ou AGF foi substancial (kappa 0,80 e 0,79). No entanto, **a concordância encontrada para observação dos *dark dots* foi de 0,38, considerada**

“leve” pela classificação de Landis et al. (Trabalho em fase final para envio para publicação).

Semelhanamente, Bacsal et al. avaliaram 12 olhos (9 casos) de pacientes com doença crônica recorrente e uveíte anterior ativa.³² Observaram que todos os casos apresentavam sinais de atividade inflamatória no segmento posterior detectados à AIV (hiperfluorescência perivascular precoce e tardia ou *fuzzy vessels* e *dark dots*) associados à atividade de segmento anterior. Diante da inflamação no segmento anterior e posterior detectadas à AIV, procederam ao tratamento com corticoide oral em altas doses, com redução durante um período mínimo de seis meses, e nos casos intolerantes ou refratários à corticoterapia, introduziu-se a imunossupressão. Relataram completo controle da atividade clínica entre 2 semanas a 2 meses com desaparecimento dos sinais de vasculopatia inflamatória da coróide à AIV (*fuzzy vessels*), porém com persistência dos *dark dots*, após terapia imunossupressora. O tempo médio de seguimento após este tratamento foi de $24,4 \pm 8,5$ meses (15 a 35 meses). O seguimento curto desses casos, no entanto, torna necessário mais estudos para avaliar a função visual ao longo do tempo e o custo-benefício da terapêutica imunossupressora.³²

Menos frequentemente, recidivas no segmento posterior podem ser observadas com sinais clínicos semelhantes aos da fase aguda, descolamento seroso da retina, MNVSR (membrana neovascular sub-retiniana) com líquido intra/subretiniano e/ou edema macular. Nestes casos, não há dúvida sobre a necessidade da utilização de medicação imunossupressora sistêmica para o controle da doença.

2.4.2 Angiografia fluoresceínica

Os achados na AGF que indicam atividade inflamatória na doença de VKH são a hiperfluorescência do disco óptico (com *leakage*), extravasamento de contraste perivascular ou na mácula (por edema de mácula ou membrana neovascular sub-retiniana). Sabe-se que o exame de AGF possui a vantagem de ser um exame de fácil realização e

leitura, é amplamente realizado e faz parte do arsenal diagnóstico de diversas outras patologias. É bem conhecido que os sinais inflamatórios na AGF na fase aguda são exuberantes. Nos casos com inflamação crônica recorrente, porém, não é incomum apresentarem-se de forma sutil e questionável. Arellanes-Garcia et al. avaliaram retrospectivamente achados angiofluoresceinográficos em 60 pacientes, sendo 11 na fase crônica-recorrente e 30 na fase convalescente.³³ Descreveram a presença de hiperfluorescência do disco em 73% dos casos crônicos e em 40% dos casos convalescentes, não diferenciando se tratava de impregnação ou extravasamento de contraste. Nos casos convalescentes, discutiram a possibilidade de lesão residual dos capilares do disco óptico. Outro sinal observado relacionado à atividade inflamatória foi a hiperfluorescência dos vasos retinianos (vasculite retiniana) observada em 18% dos pacientes na fase crônica e em 3% na fase convalescente. Esta hiperfluorescência envolveu segmentos isolados dos vasos, no equador e periferia em todos os casos observados.³³ Outros autores não encontraram sinais sugestivos de recorrência da atividade inflamatória à AGF nos casos crônicos.^{27,32}

Compreender o papel da AGF na avaliação das recidivas inflamatórias na doença de VKH consiste em um ponto importante para viabilizar o monitoramento adequado da atividade inflamatória nesta doença na prática clínica.

2.4.3 Angiografia com indocianina verde

A AIV consiste atualmente no principal exame de imagem citado na literatura para detecção de atividade inflamatória subclínica da coroide na doença de VKH, como já mencionado anteriormente. Na fase aguda, observam-se os *dark dots*, bem como os *fuzzy vessels*, sendo estes exuberantes e facilmente identificáveis; outros sinais presentes na AIV são as áreas de enchimento irregular da coroide, hiperfluorescência do disco óptico e hiperfluorescência difusa tardia. Dentre estes sinais, os mais facilmente identificáveis à AIV nas fases aguda e não aguda, são os *dark dots*.²⁸

Herbort et al. descreveram recorrência subclínica em três casos após tempo médio de $7,8 \pm 2,8$ meses do tratamento imunossupressor inicial.²⁸ A recidiva inflamatória foi detectada somente pela AIV, não sendo observada atividade inflamatória no segmento anterior nem à AGF nos três casos. Destacou-se, no entanto, complicação grave (necrose asséptica da cabeça do fêmur necessitando de prótese de quadril) em um dos casos após terapia intensiva com corticoide.²⁸

Bouchenaki et al. preconizaram “tolerância zero” diante de recorrência ou persistência de inflamação detectada pela AIV, recomendando tratamento imunossupressor intensivo incluindo pulsoterapia (1g/dia de metilprednisolona por 3 dias ou oral 1mg/kg/d) com lenta regressão do corticoide oral por 4 a 6 meses além da associação de imunossupressores.⁸ Neste estudo, foram incluídos nove pacientes, sendo cinco na fase aguda e quatro na fase crônico-recorrente. Os exames de AIV foram realizados no início do quadro antes da instituição do tratamento imunossupressor e, a seguir, mensalmente até completo desaparecimento dos *dark dots* e normalização da hiperfluorescência perivascular durante os quatro meses iniciais da doença. Após este período, na fase de regressão da corticoterapia, AIV foi realizada a cada seis semanas. Diante de sinais de atividade subclínica (*dark dots* ou *fuzzy vessels*) iniciava-se novamente corticoterapia oral 1mg/kg/d associada à terapia imunossupressora. A regressão do tratamento foi guiada pela AIV. O tempo médio de tratamento destes pacientes foi de 30 meses (9 a 114 meses). Seis pacientes permaneceram sem nenhuma recidiva inflamatória durante 29 meses após interrupção do tratamento imunossupressor. **Justifica-se a recomendação da “tolerância zero” baseada no desaparecimento dos achados inflamatórios na AIV e na menor progressão para fundo em pôr do sol em cinco pacientes que receberam tratamento guiado pela AIV desde a fase aguda da doença.**⁸

Cabe ponderar que a real necessidade da terapia imunossupressora diante da presença dos achados na AIV é, ainda, questionável. Chee et al. realizaram estudo comparativo entre pacientes cujo tratamento foi monitorizado

pela atividade clínica (38 de 52 pacientes, 73%) ou guiado pela AIV (14 de 52 pacientes, 27%).³⁴ Todos os pacientes se apresentaram na fase aguda e foram submetidos a tratamento padronizado na fase inicial da doença. No grupo guiado pela AIV, na presença de atividade inflamatória na AIV indicava-se tratamento imunossupressor intensivo, como preconizado por Bouchenaki et al.⁸ Observaram que não houve diferença entre os dois grupos (controle e monitorizado pela AIV) após tempo mínimo de seguimento de 2 anos. Os parâmetros utilizados para comparação foram a AV final, presença de atividade inflamatória no segmento anterior, evolução para despigmentação difusa ou relação entre a área de atrofia peripapilar e disco óptico (APP/D), este último relacionado com progressão da doença.

De fato, o real papel da AIV no monitoramento da doença de VKH ainda não está definido.

2.4.4 Tomografia de coerência óptica

Na fase aguda da doença de VKH, observou-se na TCO a presença de descolamento seroso de retina caracterizado pela presença de cistos, dobras (ondulações no EPR) e aumento da espessura da coroide (EC). A melhoria na aquisição e qualidade das imagens foi progressivamente permitindo a melhor compreensão dos achados tomográficos na doença de VKH.³⁵⁻³⁷ Assim a parede dos cistos no DR seroso foi inicialmente considerada como septos fibrinóides decorrentes de reação inflamatória exacerbada.^{38,39} A seguir, foi possível diferenciar dois tipos de septos: fibrinóides como resultado de reação inflamatória, e secundários à disjunção dos segmentos externos e internos dos fotorreceptores.^{40,41} Rápida resolução do líquido sub-retiniano com desaparecimento dos septos pôde ser observada após tratamento imunossupressor na fase inicial.³⁸⁻⁴² Posteriormente, com o desenvolvimento da técnica de TCO de profundidade (*Enhanced Depth Imaging*) tornou-se possível melhor estudar a coroide, principal estrutura-alvo na doença de VKH. Importante aumento na EC foi observado na fase aguda da doença, comumente ultrapassando o limite

máximo de aquisição e mensuração da EC (1000 μ m). Diferentes autores descreveram importante diminuição da EC após corticoterapia inicial, atingindo níveis semelhantes aos controles aos 12 meses de evolução.^{43,44} Ainda na fase aguda, dobras de coroide (elevação do EPR) foram descritas secundariamente ao espessamento da coroide, sendo este último causado pela infiltração de células inflamatórias.^{45,46} Estas dobras desapareceram rapidamente após tratamento imunossupressor inicial, antes mesmo da resolução do DR seroso.⁴⁵ Mais ainda, foi descrito um abaulamento da coroide (*choroidal bulging*) em quatro olhos de três pacientes na fase não aguda da doença de VKH concomitantemente a outros sinais inflamatórios detectados no exame clínico (células na câmara anterior), na AGF ou AIV. Descreveu-se que o abaulamento da coroide flutua junto com os citados indicadores inflamatórios, sugerindo-se que esse sinal na TCO represente um provável sinal de inflamação no segmento posterior (**Apêndice 3**).⁴⁷

Nakai et al. avaliaram seis pacientes na fase aguda e oito pacientes na fase convalescente (em remissão com fundo em pôr do sol) com a doença de VKH.⁴⁸ Descreveram aumento da EC em casos de recidiva inflamatória nos casos agudos, durante a regressão da corticoterapia inicial. Nos pacientes convalescentes, observaram que a EC média nestes casos (172 $\pm$ 62 μ m) era inferior à EC do grupo controle (379 $\pm$ 41.2 μ m;p<0,0001) após tempo médio de seguimento de 4,4 $\pm$ 2,3 anos. Os autores sugeriram que o afinamento da coroide foi secundário à inflamação com perda tecidual, de melanócitos e tecidos por necrose e fibrose.⁴⁸ Nakayama et al., semelhantemente, descreveram aumento da EC durante regressão da corticoterapia em três pacientes, entre seis e nove meses após início do quadro, não existindo, no entanto, nenhum sinal clínico adicional de recidiva inflamatória.⁴⁹ Cabe destacar que AIV e AGF não foram realizados. Houve melhora deste espessamento da coroide sem tratamento adicional. Os autores observaram ainda desenvolvimento de atrofia peripapilar (APP) em todos os casos que apresentaram EC >550 μ m uma semana após o início do tratamento, enquanto nenhum caso com EC menor que 550 μ m evoluiu para APP.⁴⁹

Em trabalho realizado neste Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 16 pacientes com doença de VKH no estágio tardio com tempo médio de doença de 69 ± 62 meses foram avaliados quanto à EC. Da mesma forma que Nakai et al., correlação negativa entre o tempo de doença e a EC pôde ser observada ($p < 0,001$). Quatro olhos de três pacientes apresentaram reativação clínica da doença. Três destes quatro olhos apresentavam fundo de olho grave, situação já previamente relacionada com menor EC. Análise comparativa da EC nos casos, com ou sem atividade inflamatória na amostra total, não encontrou diferença entre os grupos ($p = 0,42$). Análise comparativa incluindo somente os casos com fundo de olho grave, no entanto, permitiu observar que os casos com reativação clínica (três de nove olhos, EC média de $217 \pm 130 \mu\text{m}$) apresentaram maior EC do que aqueles com FO grave e sem reativação clínica (seis de nove olhos; $201 \pm 66 \mu\text{m}$) ($p < 0,001$), indicando que **a medida da EC pode ser um sinal para monitoramento de atividade inflamatória** na doença de VKH, sendo necessários estudos adicionais para determinar sua sensibilidade e especificidade (**Apêndice 4**).⁵⁰

2.5 Avaliação funcional

Melhora na AV após a fase aguda da doença de VKH tem sido frequentemente descrita. Alguns autores, porém, relataram ser comum os pacientes apresentarem queixas visuais inespecíficas, apesar de boa AV (20/20), nas fases convalescente ou crônica da doença de VKH. Em alguns casos, despigmentação difusa ou atrofia coriorretiniana leve foram descritas associadas às queixas visuais, e sugeriu-se que estas alterações persistentes no EPR e corioide sejam as responsáveis pela dificuldade visual.^{51,52} Com objetivo de melhor compreender essa dificuldade visual, Chee et al. avaliaram a relação entre atrofia peripapilar (APP) e função visual medida pelo ERGmf em pacientes com doença de VKH e controles.⁶ Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 ($\text{APP/D} > 2$) e grupo 2 ($\text{APP/D} < 1$). O grupo 3 foi

formado por indivíduos emétopes sem qualquer afecção ocular (controle). Todos os pacientes apresentaram despigmentação difusa. Cinco olhos (54,5%), pertencentes ao grupo 1, tinham AV 20/40 ou menos, enquanto todos os outros apresentaram AV 20/20. A amplitude e a latência de P1 na área macular mostraram-se alteradas no grupo 1 em relação ao grupo controle, enquanto somente a amplitude de P1 mostrou-se alterada no grupo 2. Somente o grupo 1, entretanto, apresentou diminuição da amplitude e aumento da latência de P1 nos anéis não centrais. A partir destes resultados concluiu-se que pacientes com maior área de APP/D, associada a maiores áreas de atrofia coriorretiniana (grupo 1), têm maior perda visual ao ERGmf. A seguir, subdividiram-se os pacientes do grupo 2: subgrupo 2a (olhos com APP/D entre 0 a 1) e subgrupo 2b (olhos sem APP). A análise dos subgrupos 2a e 2b em comparação com o grupo controle, permitiu dizer que a amplitude de P1 na área macular estava diminuída em ambos os subgrupos, ou seja, mesmo os pacientes com pequena área de APP/D (grupo 2a) ou nenhuma (grupo 2b), apresentavam diminuição da função visual no polo posterior quando comparados ao grupo controle. Considerando que todos os olhos dos subgrupos 2a e 2b apresentavam fundo em pôr do sol, sugeriu-se que esta perda do EPR difusamente seja o responsável por determinar uma resposta anormal dos fotorreceptores, atividade anormal das células bipolares e consequentemente um ERGmf anormal. **Concluiu-se que os pacientes com doença de VKH com fundo em pôr do sol ou APP apresentavam disfunção visual no ERGmf, independente da AV. Tal fato indicou que estes pacientes apresentavam, de fato, lesão retiniana, embora nem sempre detectada clinicamente, e que a medida da acuidade visual isoladamente não foi sensível para detectar tal disfunção.**⁶

Yang et al. realizaram estudo prospectivo em 22 olhos de 11 pacientes com doença de VKH com objetivo de avaliar a função visual macular utilizando o ERGmf nos primeiros 12 meses de evolução.⁴ Os pacientes receberam tratamento padronizado (corticoterapia 1mg/kg/d ou menos) dentro de duas semanas do início dos sintomas, com regressão gradual durante 12 meses ou mais. Observou-se diminuição da AV e em todos os parâmetros eletrofisiológicos no momento do diagnóstico, com

progressiva melhora a partir do primeiro mês. A amplitude de N1 mostrou melhora significativa após o terceiro mês. Apesar da melhora progressiva observada, notou-se uma diminuição persistente na amplitude de N1 e P1 aos 12 meses. No mesmo período (12 meses), mais de 90% dos casos apresentava AV de 20/25 ou melhor, levando à conclusão de que a AV melhora mais rapidamente do que a função visual no ERGmf. Apesar de tratar-se de uma doença primária de coróide, a presença destas alterações no ERGmf indicam acometimento retiniano, em especial dos fotorreceptores tanto na fase inicial, quanto aos 12 meses de evolução.⁴

Da Silva et al. desenvolveram uma classificação fundoscópica da doença de VKH e correlacionaram com a função aferida com ERGct. A classificação dividiu o fundo de olho em três níveis de gravidade (leve, moderado e grave) de acordo com a presença de despigmentação difusa (leve, moderada ou grave) e lesões focais (lesões numulares, pigmentação localizada e fibrose sub-retiniana). (**Tabela 4**) Observaram que 49% (23/47) apresentavam fundo de olho leve, 17% (8/47) moderado e 34% (16/47) grave. Notaram diferença nas amplitudes em todas as fases do ERGct entre os grupos. Pacientes com FO mais grave apresentaram pior disfunção retiniana, demonstrando que a classificação fundoscópica proposta tem correlação com a função visual.⁵³

Tabela 4 - Parâmetros de fundo de olho utilizados para classificação fundoscópica na doença de VKH estágio tardio⁵³

Descrição	Análise geral		
	Leve	Moderado	Grave
Achados difusos			
Alterações pigmentares difusas	Leve ou moderada	Moderada ou grave	Moderada ou grave
Alterações focais			
Lesões numulares ≥ 3 quadrantes	Nenhuma	Uma	Pelo menos 2
Hiperpigmentação focal em ≥ 3 quadrantes			
Fibrose sub-retiniana			

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever o curso da doença de Vogt-Koyanagi-Harada em pacientes acompanhados durante o período mínimo de um ano, desde a fase aguda com tratamento padronizado (Parte I) e na fase não aguda (Parte II), de maneira prospectiva e com integração de parâmetros de atividade inflamatória clínicos, angiográficos (AGF e AIV), estruturais (TCO) e funcionais (ERG).

3.2 Objetivos Específicos da Parte I

- 3.2.1 Descrever as características e a evolução dos sinais angiográficos e tomográficos detectados em pacientes acompanhados desde a fase aguda tratados com esquema terapêutico padronizado com corticoterapia em altas doses seguida de redução lenta e gradativa no período de 15 meses
- 3.2.2 Correlacionar esses achados com os sinais clínicos dos pacientes e caracterizar os padrões de recidiva/piora da doença
- 3.2.3 Identificação de possíveis fatores que possam estar relacionados ao prognóstico
- 3.2.4 Descrever e analisar a função visual pela acuidade visual e eletrorretinograma

3.3 Objetivos específicos da Parte II

- 3.3.1 Descrever as características dos sinais angiográficos e tomográficos detectados em pacientes da fase não aguda
- 3.3.2 Avaliar a reprodutibilidade na leitura dos sinais angiográficos e tomográficos através da análise de concordância entre leitores mascarados
- 3.3.3 Correlacionar esses achados com os sinais clínicos dos pacientes e caracterizar os padrões de recidiva da doença
- 3.3.4 Descrever e analisar a função visual pela acuidade visual e eletrorretinograma

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foram incluídos **pacientes desde a fase inicial uveítica** da doença de VKH (**parte I** do estudo), assim como **pacientes na fase não aguda** (**parte II** do estudo), ambos com seguimento mínimo de 12 meses. Estes pacientes foram acompanhados em intervalos pré-definidos quanto aos aspectos clínicos, angiográficos, tomográficos e funcionais.

O estudo foi aprovado pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CapPesq) do HCFMUSP sob os números 0768/07 e 0496/11 (**Apêndice 5**). Todos os pacientes foram convidados a participar do estudo após obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (**Apêndice 6**).

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.2.1 Critérios de inclusão para parte I do estudo: “Parâmetros de atividade de doença: análise prospectiva em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em seguimento desde a fase aguda, pelo período mínimo de 12 meses”

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença de VKH conforme os critérios diagnósticos revisados pelo Comitê Internacional de Nomenclatura¹⁵ com sinais e sintomas da fase aguda com seguimento mínimo de 12 meses. (**Quadro 1**)

Quadro 1 - Critérios de inclusão para parte I do estudo

Critérios de inclusão
1.Diagnóstico de doença de VKH conforme os critérios diagnósticos revisados ¹⁵
2.Fase aguda da doença
3.Tempo de seguimento prospectivo mínimo de 12 meses

4.2.2 Critérios de inclusão para parte II do estudo: “Avaliação de aspectos clínicos, angiográficos, tomográficos e eletrofisiológicos de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses”

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de doença de VKH, conforme os critérios diagnósticos revisados,¹⁵ tempo mínimo de doença de 12 meses e com seguimento prospectivo por tempo mínimo de, 12 meses. (Quadro 2)

Quadro 2 - Critérios de inclusão para parte II do estudo

Critérios de inclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de doença de VKH conforme os critérios diagnósticos revisados¹⁵ há 12 meses ou mais 2. Fase não aguda da doença 3. Tempo de seguimento mínimo de 12 meses 4. Pelo menos, quatro avaliações completas incluindo: avaliação clínica, angiografia com fluoresceína, angiografia com indocianina verde, tomografia de coerência óptica de profundidade

4.2.3 Critérios de exclusão

Em ambas as partes do estudo, pacientes com opacidades de meios que impedissem a avaliação do segmento posterior foram excluídos.

Para análise dos exames eletrofisiológicos, foram excluídos pacientes com midríase inadequada (<7 mm, de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão - ISCEV), meios opacos (catarata ou opacidades vítreas tênues), erros de refração superiores a 5 dioptrias de miopia ou 5 dioptrias de hipermetropia e portadores de doenças sistêmicas ou oculares que comprometam a função retiniana, como *Diabetes mellitus*, distrofias ou degenerações retinianas.

4.3 Definições

As seguintes definições foram estabelecidas no presente estudo:

Fase aguda: período até seis meses do início dos sintomas da doença de VKH.

Fase não aguda: período após os 12 meses iniciais da doença, independente dos achados clínicos e dos exames complementares.

Piora da atividade inflamatória: definida como surgimento ou piora dos sinais clínicos (células na câmara anterior, edema macular e/ou membrana neovascular subretiniana [MNVSR]) e/ou subclínicos (edema macular à AGF ou TCO, MNVSR à TCO, aumento da espessura de coróide [EC maior que 30% na TCO em relação ao exame anterior]). Ainda, na fase aguda, foram incluídos os sinais observados na AIV (*dark dots e fuzzy vessels*). A piora foi definida quando estes sinais eram observados nas seguintes condições: a. após seis meses do início da doença; e b. ausência de doença ativa ou estabilização dos sinais subclínicos, pelo período mínimo de dois meses, com tratamento estável na fase não aguda ou durante redução lenta e programada da corticoterapia sistêmica na fase aguda.

Incremento/acréscimo de tratamento ou tratamento adicional: corticoide em altas doses (1mg/kg/d) com regressão lenta ou imunossupressão propriamente dita (ciclosporina, azatioprina ou micofenolato de mofetila/sódico).

4.4 Tratamento e cronograma de acompanhamento dos pacientes incluídos

Na parte I do estudo, todos os pacientes acompanhados desde o início da fase aguda foram submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 1g/dia por via endovenosa durante 3 dias consecutivos seguido de prednisona oral na dose inicial de 1mg/kg/dia. A fase inicial do tratamento foi realizada com paciente internado sob as seguintes orientações:

1. Caracterização do diagnóstico de doença de VKH;¹⁵
2. Internação;
3. Tiabendazol (25mg/kg/dose em duas doses diárias durante 3 dias com dose máxima de 3g/d) para prevenção de estrongiloidíase disseminada;
4. Tomografia computadorizada de crânio seguida de punção liquórica;
5. Avaliação clínica por colega da Reumatologia;
6. Pulsoterapia com metilprednisolona (succinato sódico de metilprednisolona) 1g diluído em 250 a 500 ml de soro fisiológico 0,9% administrado endovenoso em período de 3 a 4 horas. Esquema repetido durante 3 dias consecutivos.

A redução da medicação oral na fase aguda foi feita conforme esquema abaixo baseada em **desfechos clínicos e/ou angiofluoresceinográficos**. Na tabela abaixo (**Tabela 5**) tem-se um exemplo de esquema de redução padrão de prednisona oral (exemplo indivíduo de 60kg).

Tabela 5 - Exemplo de redução de prednisona oral na fase aguda após a pulsoterapia com metilprednisolona na doença de Vogt-Koyanagi-Harada em um paciente com 60 kg

Dose (mg/kg/dia)	Dose/dia (mg/dia) (dose total, mg)	Tempo (semanas)	Tempo total (meses)
1±10%	60 (840-1.260)	2 a 3	
0,9±10%	55 (770-1.155)	2 a 3	
0,8±10%	50 (700-1.050)	2 a 3	
0,7±10%	40 (1.120)	4	
0,6±10%	35 (700-735)	2 a 3	4
0,5±10%	30 (840)	4	5
0,4±10%	25 (700)	4	6
0,3±15%	20 (840)	6	
0,25±15%	15 (630)	6	9
0,1±20%	10 (560)	8	
0,075±20%	5 (280)	8	13
0,05±20%	2,5 ou 5mg em dias alternados (140)	8	14-15

Período total no exemplo: 15 meses; dose total de prednisona: 11.120 – 12.310mg

Os exames foram realizados nos seguintes intervalos descritos no quadro abaixo (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Cronograma das avaliações de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada em acompanhamento desde o início da doença na fase aguda (Parte I)

Avaliação (mês)	Diagnóstico	1 m	2 m	3-4 m	6 m	9m	12m
Avaliação clínica	x	x	x	x	x	X	X
AGF/AIV	x	x		x	x	X	X
TCO	x	x	x	x	x	x	X
ERGct	x	x			x		X
ERGmf	x	x			x		x

Os pacientes com doença de VKH na fase não aguda incluídos seguiram o cronograma de avaliações segundo quadro abaixo (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Cronograma das avaliações de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada incluídos na fase não aguda (Parte II)

Avaliação (mês)	Inclusão	3 m	6 m	9 m	12 m
Avaliação clínica	x	x	x	x	x
AGF/AIV	x	x	x	x	x
TCO	x	x	x	x	x
ERGct	x				x
ERGmf	x				x

4.5 Avaliações

4.5.1 Clínica

Os pacientes incluídos realizaram avaliação clínica oftalmológica padronizada por um de três examinadores (VMS, FTS ou JHY). Esta avaliação incluiu: refração, medida da AV com a melhor correção com a tabela de Snellen posicionada a seis metros; avaliação do segmento anterior na lâmpada de fenda conforme preconizada pelo SUN - *Standardization of Uveitis Nomenclature* (**Tabela 6**);⁵⁴ aferição da pressão intraocular com tonômetro de Goldmann; fundoscopia utilizando o oftalmoscópio indireto e biomicroscopia de fundo. Considerou-se atividade inflamatória de câmara anterior se contagem de células a partir de 1 + (6-15 células/campo).

Tabela 6 - Graduação das células no segmento anterior pelo “Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group”⁵⁴

Graduação	Células por campo ⁽¹⁾
0	0
0,5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

SUN: *Standardization of uveitis nomenclature*.

⁽¹⁾Campo: definido como feixe de 1mm por 1mm na lâmpada de fenda.

4.5.2 Retinografia

As alterações fundoscópicas macroscópicas foram documentadas com retinografias padronizadas incluindo fotografias digitais do polo posterior, centralizadas na mácula, centralizadas no disco óptico e abrangendo a média periferia ao fotografar o fundo nas quatro posições cardinais do olhar e nas

quatro posições intermediárias. As retinografias foram feitas com retinógrafo acoplado ao sistema de digitalização de fotografias com iluminação, intensidade de flash e luminosidade de fundo padronizadas (Retinógrafo, TRC 50-X, TOPCON Inc., Tóquio, Japão; sistema de digitalização Imagenet, 50X, Imagenet Systems, TOPCON Inc., Tóquio, Japão).

As retinografias coloridas foram realizadas, sempre que possível, na mesma data dos exames contrastados (AGF e AIV) e TCO pelo pesquisador ou por tecnólogos treinados para este protocolo. Durante um período do estudo prospectivo (entre 2013-2014, aproximadamente) o retinógrafo do ambulatório do HC-FMUSP apresentou problemas técnicos e a documentação colorida do fundo de olho teve que ser interrompida. Nesta fase, solicitou-se um aditivo junto à FAPESP para aquisição de novo retinógrafo para permitir a continuidade do estudo. Em agosto de 2014, o retinógrafo novo foi entregue, porém apresentou problemas técnicos até início de 2015, fato que ocasionou atrasos adicionais na documentação colorida dos casos em acompanhamento.

A partir das imagens obtidas o fundo de olho foi classificado em leve, moderado e grave de acordo com a classificação de da Silva et al.⁵³

4.5.3 Exames angiográficos

Os exames de AIV ou AGF foram realizados no oftalmoscópio confocal de varredura a laser Spectralis HRA+OCT system® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Inicialmente, estes exames foram terceirizados, sendo realizados em serviço particular com tecnólogos treinados para este protocolo, acompanhados pela aluna. Após aquisição do aparelho, mediante auxílio da FAPESP (2011/50936-7), os exames contrastados, bem como TCO passaram a ser realizados no próprio Serviço de Uveítes por tecnóloga bolsista treinada para tal função.

Todos os exames foram realizados após midríase medicamentosa.

O estudo prospectivo, propriamente dito, teve início em janeiro de 2011. Anteriormente, os pacientes com doença de VKH realizavam os

exames de imagem, segundo protocolo de aquisição pré definido em serviço terceirizado, em intervalos aleatórios, conforme a necessidade de avaliação mais detalhada da atividade clínica. Esta parte inicial de acompanhamento dos pacientes foi realizada por outro aluno pós-graduando (FTS) e foi importante como estudo piloto do atual protocolo. Dois exames de duas pacientes incluídos na parte II do estudo, fase não aguda foram captados no ano de 2010, na época do estudo piloto.

Angiografia com indocianina verde (AIV)

As AIVs foram realizadas após punção venosa periférica e injeção de 12,5mg de indocianina verde (Indocianina verde 25mg, Ophthalmos, São Paulo) diluídos em 1 ml de água destilada, seguida de um bolus de soro fisiológico de 5-10ml.⁵⁵ Procedia-se a filmagem dos 20 segundos iniciais após observação da chegada do contraste nos vasos da coroide, preferencialmente no pior olho. Em seguida, retinografias centradas no polo posterior eram realizadas em AO até 2 minutos. Após este período iniciava-se a avaliação da periferia, sendo a primeira imagem centrada no nervo óptico, seguida pelas quatro posições cardinais do olhar e quatro posições intermediárias. Esta sequência (polo posterior e periferias) era repetida duas vezes, sendo inicialmente realizada entre 3 a 10 minutos, e, a segunda, entre 10 a 20 minutos. Avaliações subsequentes levaram à mudança no protocolo por duas vezes neste período, sendo realizada entre 2 a 5 minutos e entre 5 a 10 minutos e, posteriormente, modificada para três periferias: entre 2 a 5, 5 a 10 e 10 a 15 minutos. Diversas adequações no protocolo tornaram-se necessárias, pois, os exames de AIV na doença de VKH descritos até o presente momento foram realizados no aparelho Topcon® (Retinógrafo, TRC 50-X, Topcon Inc., Tóquio, Japão; sistema de digitalização Imagenet, 50-X, Imagenet Systems, Topcon Inc., Tóquio, Japão), com sistema de captação diferente da oftalmoscopia confocal com varredura a laser, utilizada neste protocolo.⁵⁵ Assim, a compreensão do melhor momento para observação dos sinais inflamatórios no aparelho Spectralis HRA+OCT system® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha) determinou

mudanças, até se alcançar o melhor protocolo. Retinografias centradas na mácula foram realizadas em ambos os olhos aos 5, 10, 15 e 20 minutos após a injeção do contraste.

Angiografia com fluoresceína sódica

Através do mesmo acesso venoso, injetava-se 2,5ml de fluoresceína sódica a 20% (fluoresceína sódica a 20%, Ophthalmos, São Paulo). Após chegada do contraste nos vasos da retina, procedia-se a filmagem dos 20 segundos iniciais, preferencialmente no pior olho. Em seguida, imagens centradas na mácula eram realizadas até 2 minutos. A documentação da periferia seguiu a mesma sequência utilizada na AIV, sendo realizadas, porém, somente duas séries da periferia. Imagens centradas na mácula de ambos os olhos eram realizadas aos 5, 10 e 15 minutos.

4.5.4 Tomografia de coerência óptica (TCO)

As tomografias de coerência óptica (TCO) foram feitas com o Spectralis HRA+OCT system® (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemanha). Todos os exames foram realizados por tecnólogos treinados para tal função. As varreduras (do inglês, *scans*) foram feitas ao longo dos planos vertical e horizontal centradas na fóvea (1536 a-scans, ângulo de 30°, comprimento de 9 mm). Os *scans* foram obtidos utilizando o sistema automatizado de filtragem (do Inglês, *automated averaging system, ART 14*), de modo a amplificar o sinal e reduzir os ruídos dentro do sistema.

Foram utilizados *scans* tipo *line* vertical e horizontal passando pelo centro da fóvea na técnica convencional (focada na retina) e de profundidade ou EDI (*enhanced depth imaging*, com atenção para as camadas mais profundas, como a coroide). O volume macular foi realizado somente pela técnica convencional através do escaneamento de dez linhas na região do polo posterior, com pelo menos 25 cortes (*B-scans*) em cada posição. Procurou-se efetuar os *scans* sempre em modo de repetição em relação aos exames anteriores, para facilitar a comparação.

4.5.5 Eletrofisiologia

Eletrorretinograma de campo total (ERGct)

O ERGct foi realizado com o aparelho RETIport® e cúpula de estimulação de Ganzfeld (RETIport system- Roland Consult, Electrophysiological Diagnostic Systems, Brandenburgo, Alemanha). Estes exames foram realizados binocularmente, com dilatação pupilar máxima e com eletrodos corneanos do tipo ERG-jet (Universe SA, La Chaux-de- Fons, Suíça) e com eletrodos de pele posicionados de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Visual (do inglês, *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* ou ISCEV).⁵⁶ Os pacientes foram adaptados ao escuro por 20 minutos antes da captação dos potenciais escotópicos e oscilatórios e por 10 minutos ao claro antes da captação dos potenciais fotópicos e flicker de 30 Hz. Os potenciais foram gravados na seguinte ordem: escotópico, escotópico máximo, potencial oscilatório, fotópico e flicker de 30 Hz. Para cada fase foi registrada uma onda promediada de oito estímulos sequenciais. Os resultados de 37 indivíduos (61 olhos), ajustados para idade e gênero, obtidos sob as mesmas condições foram utilizados como controles.

Eletrorretinograma multifocal (ERGmf)

O ERGmf foi realizado com o uso de eletrodos ERG-jet (Universe SA, La Chaux-de-Fons, Suíça) e do sistema RETI-scan® (Roland Consult, Electrophysiological Diagnostic Systems- Brandenburgo, Alemanha) de acordo com as diretrizes da ISCEV. Utilizou-se estímulo composto por 61 hexágonos, apresentados na tela do monitor em sequência *m* modificada, mantendo-se luminância média de 103cd/m² e contraste de 90%. Além disso, foram usados filtros com banda de passagem entre 10 e 300Hz, com rejeição automática dos artefatos. Cada exame foi constituído do conjunto de respostas de oito ciclos. Os resultados de 37 indivíduos ajustados para idade e gênero (61 olhos) obtidos sob as mesmas condições foram utilizados como controles.

Esta parte do estudo foi realizada com a colaboração de Dra. Maria Kiyoko Oyamada e Dr. Ever Ernesto Caso Rodriguez.

4.5.6 Leitura e análises dos exames

4.5.6.1 Angiografia com fluoresceína e indocianina verde

Os parâmetros avaliados na AGF foram: pontos de hiperfluorescência com aumento no decorrer do exame (*pinpoints*), hiperfluorescência tardia do disco óptico (comparativamente entre 5 minutos e 10-15 minutos), extravasamento perivascular e edema macular e membrana neovascular subretiniana.

Para AIV foram observados *fuzzy vessels* e *dark dots*. Na parte II do estudo, *dark dots* foram os únicos sinais incluídos para leitura. Para análise final, a leitura dos sinais à AIV foram considerados de maneira dicotômica (presente ou ausente).

Utilizou-se como base os escores publicados por Tugal-Tutkun *et al.* tanto para AGF quanto para AIV.⁵⁷ Estas classificações foram modificadas, adaptadas ao presente estudo e fornecidas aos leitores (parte II) (**Quadros 5 e 6**).

Quadro 5 - Critérios avaliados na leitura da angiografia fluoresceínica na parte II do estudo em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda

Sinal angiográfico
Hiperfluorescência do DO (entre 10-15 min)
Impregnação normal da rima
Impregnação do DO com margens distintas Parcial Difuso
Extravazamento do DO com borramento das margens e dos vasos peripapilares
Edema macular (10 min)
Ausente
Presente
Hiperfluorescência perivascular ou extravasamento
Polo posterior e arcadas vasculares Ausente Presente
Periferia Ausente Presente
<i>Pinpoints</i>
Ausente
Presente Área limitada ou um setor (≤ 3 diâmetros de disco) Extenso (> 3 diâmetros de disco)

DO: disco óptico

Quadro 6 - Critérios avaliados na leitura da angiografia com indocianina verde na parte II do estudo em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda

Sinal angiográfico
<i>Dark dots</i> (5-15min)
Polo posterior Esparso ou discreto Numeroso ou pronunciado
Para cada quadrante Esparso ou discreto Numeroso ou pronunciado

4.5.6.2 Tomografia de coerência óptica

Cada leitor realizou a aferição da espessura de coroide (EC) subfoveal utilizando o *caliper* para mensuração manual. Considerou-se como limite interno a face externa do epitélio pigmentado da retina e o limite externo a transição entre coroide-esclera. Outras características avaliadas como edema de mácula e membrana neovascular sub-retiniana foram descritivas e dicotômicas (presença *versus* ausência).

4.5.6.3 Leitura dos exames de imagem na parte I do estudo

A leitura dos exames dos pacientes na fase aguda foi realizada por duas leitoras (JHY e VMS) individualmente. Pelo menos uma examinadora fez a leitura em tempo real, para possibilitar a decisão da conduta necessária. Após a leitura pelas duas examinadoras, selecionaram-se os casos em que houve discordância. Nestes casos, a leitura era repetida de maneira conjunta e buscava-se alcançar o consenso entre as partes.

A análise realizada em tempo real, bem como na revisão das imagens era realizada comparativamente aos exames anteriores, ou seja, sempre de maneira evolutiva.

4.5.6.4 Leitura dos exames de imagem na parte II do estudo

Três leitores especialistas em retina (CGM, MG, SGP) realizaram as leituras dos exames de AGF, AIV e TCO de forma mascarada (leituras independentes, sem informação acerca do status inflamatório do paciente em análise). Cada leitor recebeu um modelo dos padrões de normalidade para cada exame e das alterações a serem analisadas. A quantificação ou classificação de algumas alterações (por exemplo, quantidade de *dark dots* na meia periferia) seguiu padrões preestabelecidos (esparsos ou numerosos) baseados nas imagens modelo apresentadas e fornecidas a cada leitor para consulta durante a leitura. A quantificação dos *dark dots* (esparsos ou numerosos) foi realizada para o polo posterior e para cada quadrante. A classificação foi feita a seguir, em leve (1 a 2 quadrantes

esparsos), moderada (mais do que 2 quadrantes esparsos) ou grave (mais do que dois quadrantes numerosos). É importante destacar que os mesmos leitores participaram de um estudo retrospectivo nos mesmos moldes, realizado anteriormente por este grupo, no qual procederam a leitura transversal dos exames (AGF, AIV e TCO) de 33 pacientes. O treinamento realizado neste estudo foi aprimorado e reapresentado a cada leitor no momento da entrega do material, com objetivo de padronizar a análise.

Como exposto anteriormente, o presente estudo prospectivo contava com pelo menos quatro exames de cada paciente, sendo no total 20 pacientes incluídos. Inicialmente, os leitores foram orientados a realizar a leitura de cada exame individualmente. Em seguida, realizaram a leitura comparativa entre as diferentes datas. O material de leitura pode ser visibilizado no **Apêndice 7**. Em caso de discordância entre, pelo menos, dois leitores, uma examinadora sênior (JHY) reavaliava os exames em questão individualmente e concedia o voto decisivo.

Análise estatística

A concordância entre os leitores para cada um dos sinais observados na AGF, AIV ou TCO foi estimada com o teste kappa. Para os sinais que apresentavam mais de duas variáveis na caracterização (por exemplo, *fuzzy* *vesse/s* em polo posterior, em menos de um quadrante ou em pelo menos 2 quadrantes) utilizou-se o kappa ponderado. A análise de correlação intraclass foi utilizada para comparação das aferições da EC.

4.5.6.5 Análise dos exames eletrofisiológicos

Para análise dos resultados dos eletrorretinogramas, considerou-se somente as amplitudes, uma vez que esta apresenta maior variação no curso da doença comparativamente à latência.^{4,6}

Na fase aguda, a presença de duas quedas consecutivas maior que 30% no resultado do ERGct ou ERGmf indicavam necessidade de incremento de tratamento.

As análises dos resultados do ERG incluíram os valores apresentados

em cada momento (tempo inicial-Ti e tempo final,-Tf, por exemplo) e a evolução apresentada entre os tempos (por exemplo, diferença entre o valor encontrado para determinado parâmetro no Tf e no Ti). Esta diferença Tf-Ti foi expressa em porcentagem e calculada a média e mediana de cada caso para permitir a realização das análises.

4.5.7 Critérios para incremento de tratamento ou tratamento adicional

Foi indicado tratamento adicional ou incremento no tratamento nos casos com recidiva clínica, pelo menos um sinal de atividade subclínica detectado na AGF (extravasamento perivascular ou do disco óptico e/ou MNVSR) ou piora maior ou igual a 30% em pelo menos um parâmetro do ERGct ou ERGmf.

4.5.8 Tipificação do HLA-DRB1*

Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído a partir da amostra de sangue coletada. A tipificação do HLA-DR foi realizada por PCR-SSO, reação em cadeia da polimerase utilizando oligonucleotídeos de sequência específica (do inglês, *Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Oligonucleotides*), com a tecnologia Luminex. Para a tipificação do gene HLA-DRB1 foi utilizado o kit LABType SSO® e para definição dos alelos de HLA-DRB1*04 foi utilizado o kit LABType® *High Definition* (One Lambda, California, USA), segundo orientação do fabricante.

Esta parte do estudo foi realizada no Laboratório de Imunologia, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a colaboração de Dra. Maria Lucia Carnevalli Marin e Sr. Helcio Rodrigues

5 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados separadamente para cada parte do estudo desenvolvido.

5.1 Parte I: Parâmetros de atividade de doença: análise prospectiva em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em seguimento desde a fase aguda, pelo período mínimo de 12 meses

5.1.1 Fase inicial da doença

No período de junho de 2011 a setembro de 2013, foram incluídos nove pacientes com doença de VKH na fase aguda. Sete pacientes (77,8%) apresentaram a forma incompleta e dois pacientes (22,2%) a forma completa. A idade mediana dos pacientes foi de 33 anos (variando de 15 a 68 anos), o tempo mediano entre o início dos sintomas e o tratamento foi de 13 dias (3 a 50 dias) e o tempo mediano de seguimento foi de 25 meses (14 a 41 meses). Todos os pacientes apresentaram em ambos os olhos coroidite difusa associada a DR seroso com hiperemia do disco óptico e uveíte anterior no início do quadro. A **Tabela 7** descreve os dados demográficos dos pacientes incluídos.

Tabela 7 - Dados demográficos dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de um ano desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Caso	Sexo	Raça	Idade ao diagnóstico, anos	Intervalo entre início dos sintomas e tratamento, dias	HLA-DRB1*	Alelo	T de seguimento (meses)
1	F	B	33	10	04/11	*04:05	41
2	F	B	30	33	04/14	*04:04	40
3	F	A	22	13	04/04	*04:05 *04:07	38
4	M	B	33	3	04/04	*04:03 *04:10	31
5	F	B	37	44	04/07	*04:05 *07:01	25
6	M	B	68	6	01/ 04	*04:04	24
7	F	B	38	11	01/10		24
8	F	B	21	50	04/13	*04:04	16
9	F	B	15	46	01/13		14

A: amarela; B: branca; F: feminino; M: masculino; T: tempo

Na **avaliação angiográfica inicial**, todos os olhos apresentaram hiperfluorescência com extravasamento do contraste no disco óptico. Nove de 18 olhos (50%) apresentaram pontos hiperfluorescentes desde as fases iniciais com aumento no decorrer do exame (*pinpoints*), levando ao acúmulo do contraste no espaço sub-retiniano nas áreas de DR seroso (*pooling*). Na AIV, observou-se extravasamento vascular na fase intermediária e tardia (*fuzzy vessels*), além de pontos hipofluorescentes (*dark dots*) na fase intermediária que se tornaram isofluorescentes na fase tardia em todos os olhos. Em quatro de 18 olhos (22%) observou-se hiperfluorescência do disco óptico na fase tardia da AIV. Na **TCO**, a espessura de coroide inicial estava aumentada em todos os casos, sendo difícil definir o limite entre coroide e esclera. Apesar dessa dificuldade, os valores aferidos foram iguais ou acima de 1000µm em todos os olhos, sendo considerado, portanto este valor para todos os casos no início do quadro (**Tabela 8**). Na **Figura 1** demonstrou-se um caso representativo das alterações de segmento posterior na abertura do quadro.

Tabela 8 - Características clínicas de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na avaliação inicial (T0) na fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Paciente	Sintomas extraoculares ⁽¹⁾	LCR céls/mm ³ (% linfócitos)	AV inicial OD/OE (logMar)	Intensidade da uveíte anterior	Alterações fundoscópicas ⁽²⁾	Alterações		
						AGF ⁽³⁾	AIV ⁽⁴⁾	TCO ⁽⁵⁾
1	1	33 (63)	1,0/ 2,0	3+ AO	1,2,3	1 AO ⁽⁶⁾	1,2 AO ⁽⁶⁾	1,2 AO ⁽⁶⁾
2	1,2	223 (70)	1,0/ 0,7	2+ AO	1,2,3,5	1,4 AO ⁽⁶⁾	1,2 AO ⁽⁶⁾	1,2 AO ⁽⁶⁾
3	1	50 (91)	1,0/ 2,0	2+ AO	1,2,3,4	1,2,3 AO	1,2 AO	1,2 AO
4	1	102 (85)	2,0/ 2,0	2+ AO	1,2,3	1 AO	1,2 AO	1,2 AO
5	1	1 (89)	2,0/ 2,0	2+ AO	1,2	1OD/1,2,3OE	1,2 AO	1,2 AO
6	1,2	7(86)	2,0/ 2,0	1+ AO	1,2,3	1,2,3 AO	1,2 AO	1,2 AO
7	1,2	355 (84)	2,0/ 0,7	2+ AO	1,2,3	1,2,3 AO	1,2 AO	1,2 AO
8	1,2	57 (79)	2,0/ 2,0	3+ AO	1,2,3,4	1,4 AO	1,2 AO	1,2 AO
9	1,2	180 (91)	3,0/ 3,0	3+ AO	1,2,3	1,2,3 AO	1,2 AO	1,2 AO

(1) Sintomas extraoculares: 1-cefaléia; 2-zumbido. (2) Alterações fundoscópicas: 1-hiperemia e borramento do disco óptico; 2-descolamento seroso de retina; 3-lesões profundas branco-amareladas; 4-hemorragias; 5-mobilização de pigmento. Todos os sinais apresentados foram bilaterais. (3) Alterações na AGF (angiofluoresceinografia): 1-extravasamento de contraste no disco óptico; 2-*pinpoints*; 3-acúmulo de contraste; 4-bloqueio por mobilização de pigmento. (4) Alterações na AIV (angiografia com indocianina verde): 1-*dark dots*; 2-*fuzzy vessels*. (5) Alterações na TCO (tomografia coerência óptica): 1-aumento da espessura de coróide; 2-descolamento de retina. (6) Exame realizado após pulsoterapia.

A e B: Aspecto fundoscópico com hiperemia e borramento do disco óptico, além de descolamento seroso de retina no polo posterior; **C e D:** Aspecto angiofluoresceinográfico com hiperfluorescência e extravasamento de contraste do disco óptico, discretos *pinpoints* no feixe papilomacular (setas), principalmente no OE (D); **E e F:** Aspecto à angiografia com indocianina verde com lesões circulares hipofluorescentes de diferentes tamanhos (*dark dots*), extravasamento dos vasos da coroide (*fuzzy vessels*) difusamente AO; no OE impregnação do disco óptico; **G e H:** Aspecto tomográfico com descolamento seroso da retina e aumento da espessura de coroide bilateralmente, no OE há acúmulo de líquido intrarretiniano (H)

Figura 1 - Caso representativo dos aspectos do segmento posterior na avaliação inicial (T0) de paciente incluído na fase aguda da doença de Vogt-Koyanagi-Harada (caso 5)

5.1.2 Evolução dos parâmetros de atividade

A **Tabela 9** descreve a **evolução dos sinais clínicos e subclínicos** observados no período mínimo de 12 meses. A **AV** apresentou melhora em todos os olhos, sendo que 83% melhoraram para AV maior ou igual a 20/40 ($\log\text{MAR} \leq 0,3$) em um mês após o tratamento inicial e 88% alcançaram AV igual a 20/20 ($\log\text{MAR} = 0$) aos 12 meses de seguimento.

A **espessura de coroide subfoveal** inicial era maior que 1000 μm em todos os olhos, sendo observada diminuição progressiva do valor mediano para 440 μm aos 30 dias, 347 μm aos seis meses, com discreto aumento aos 12 meses, sendo a EC mediana aferida de 361 μm (**Figura 2**).

Os **sinais angiofluoresceinográficos** da fase aguda, *pinpoints* e hiperfluorescência por acúmulo de líquido sub-retiniano (*pooling*), desapareceram ao longo do 1º mês. A hiperfluorescência com vazamento do disco óptico teve regressão mais lenta, desaparecendo em um tempo mediano de seis meses. Um olho foi excluído desta análise por apresentar MNVSR justapapilar temporal e nasal dificultando a diferenciação entre extravasamento da MNVSR ou do disco óptico (Caso 2 OD).

Dentre os sinais observados à **AIV**, foram analisados os pontos hipofluorescentes (*dark dots*). Os *dark dots* apresentaram atenuação (diminuição na quantidade de lesões) em um tempo mediano de 5 meses. Ainda aos 12 meses, porém, pôde-se observar a presença dos pontos hipofluorescentes em **todos** os casos.

Classificação fundoscópica aos 12 meses mostrou que o FO foi leve em quatorze olhos (78%), moderado em um olho (5%) e grave em três olhos (17%).

Tabela 9 - Parâmetros de atividade inflamatória em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de um ano desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Caso	Olho	Acuidade visual (logMar)				Fundo de olho ⁽¹⁾		Espessura de coroide subfoveal (µm)				T de desaparecimento HDO (meses)	Atenuação DD (meses)
		Inicial	1 m	12 m	24 m	12m	24m	Inicial	1 m	12 m	24m		
1	OD	1,0	0,3	0,4	0,1	1	1	>1000	594	379	382	2	3
	OE	2,0	0,7	0,4	0,2	1	1	>1000	358	313	325	2	3
2	OD	1,0	0,7	0	0	3	3	>1000	695	368	336	Excluído ⁽²⁾	5
	OE	0,7	0,1	0	0	3	3	>1000	585	354	377	3	5
3	OD	1,0	0,18	0	0	1	1	>1000	496	379	258	6	6
	OE	2,0	0,1	0	0	1	1	>1000	434	310	258	6	6
4	OD	2,0	0,1	0	0	1	1	>1000	434	444	475	1	6
	OE	2,0	0,0	0	0	1	1	>1000	392	459	406	1	6
5	OD	2,0	0,3	0	0	1	1	>1000	336	274	275	3	6
	OE	2,0	0,4	0	0	1	1	>1000	310	268	268	9	6
6	OD	2,0	0,0	0	0	1	1	>1000	201	289	282	2	3
	OE	2,0	0,18	0	0	1	1	>1000	325	380	365	2	3
7	OD	2,0	0,18	0	0	1	1	>1000	496	320	424	6	9
	OE	0,7	0,2	0	0	1	1	>1000	434	255	294	6	9
8	OD	2,0	0,3	0		3		>1000	478	324		6	5
	OE	2,0	0,1	0		2		>1000	519	420		6	5
9	OD	3,0	0,0	0		1		>1000	516	537		6	6
	OE	3,0	0,05	0		1		>1000	640	361		6	4

⁽¹⁾ Classificação fundoscópica sugerida por da Silva et al, sendo: 1: fundo de olho leve, 2: fundo de olho moderado e 3: fundo de olho grave;⁵³ ⁽²⁾ Análise prejudicada pela presença de membrana neovascular sub-retiniana peripapilar (nasal e temporal); DD: *dark dots*; HDO: Hiperfluorescência do disco óptico; m: mês (meses); T: tempo

Legenda: Observa-se diminuição progressiva da espessura de coroide com aumento transitório aos nove meses.

Figura 2- Espessura de coroide subfoveal em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de um ano desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

5.1.3 Análise dos padrões de evolução

A seguir, descrever-se-á o comportamento dos sinais inflamatórios durante regressão programada do corticoide sistêmico (conforme protocolo definido no item 4.4 de Pacientes e Métodos, página 27), no período mínimo de seguimento de 12 meses. **Diante de um quadro terapêutico preestabelecido, foi possível observar flutuação dos sinais inflamatórios e caracterizar três padrões de evolução:**

- **Padrão A:** boa evolução (sem episódios de piora clínica ou subclínica);
- **Padrão B:** inflamação subclínica e,
- **Padrão C:** inflamação clínica evidente (com piora ou surgimento de sinais clínicos).

Pode-se verificar a distribuição dos pacientes e a apresentação dos sinais de piora da atividade inflamatória, após os seis meses iniciais da doença, num seguimento mínimo de 12 meses, na **Tabela 10**. Na presente amostra, todos os pacientes, exceto OE do paciente 5, apresentaram sinais de piora clínica (6 olhos, 33%, padrão C) ou subclínica (11 olhos, 61%, padrão B) da inflamação durante os primeiros 12 meses de seguimento. **A piora dos sinais inflamatórios ocorreu no tempo mediano de 7 meses de seguimento (variando de 6 a 12 meses) enquanto faziam uso de dose mediana regressiva do corticoide de 0,3mg/kg/d (0,075 a 0,3mg/kg/d).** Os sinais inflamatórios foram detectados a partir deste momento inicial persistindo por períodos variáveis (5 a 17 meses) após a sua detecção inicial.

Quatro de cinco olhos (80%) com o padrão C de evolução apresentaram piora no ERGct concomitante à piora inflamatória, enquanto somente cinco de onze olhos (45%) com padrão B tiveram piora no exame eletrofisiológico.

Tabela 10 - Caracterização da piora inflamatória, observada após os seis meses iniciais da doença, em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada em acompanhamento mínimo de 12 meses desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Caso	Padrão	N sinais atividade Inflamat	Período da piora		Piora Clínica ⁽¹⁾	Sinais de piora subclínica			ERGct ^{(1) (3)}
			(meses)	Prednisona oral em uso		AGF ⁽¹⁾	AIV ⁽¹⁾	TCO ⁽¹⁾ Aum EC	
1 OD	C	3	8	0,3 (20)	Células CA(a)	HDO(d)	DD(a)	Sim(b)	Esc.ampl. b(c)
OE	C	2	8		Células CA(a)	HDO(c)	DD(a)		Esc.ampl. b (b)
2 OD	C	3	6	0,3 (20)	MNVSR (a)	MNVSR+ HDO(a)	DD, FV(b)		Pot. Oscilatório(c)
OE	B	4	6			HDO(a)	DD, FV(b)	Sim(c)	Pot. oscilatório e flicker(a)
3 OD	B	2	6	0,25 (15)			DD(a)	Sim(b)	Fot.ampl. a e flicker(a)
OE	B	2	6				DD(a)	Sim(a)	Fot. ampl.a e flicker(b)
4 OD	B	4	12	0,075 (5)		Vasculite(b)	DD,FV(a)	Sim(a)	
OE	B	4	12			Vasculite(c)	DD,FV(b)	Sim(a)	
5 OD	B	1	6	0,3 (30)				Sim	
OE	A	0	--						
6 OD	B	1	7	0,3 (25)			FV(b)		Esc. ampl. b, fot.ampl. b e flicker(a)
OE	B	1	7				FV(b)		Esc. ampl. b, esc. máx ampl.a, Fot. ampl.a e b e flicker(a)
7 OD	B	2	7	0,1, AZA 50 ⁽²⁾		Vasculite(b)	DD(a)		
OE	B	3	7			Vasculite(b)	DD(a)	Sim(b)	
8 OD	C	4	7	0,3 (20)	MNVSR(a)	MNVSR e vasculite(a)	FV+ MNVSR(a)	Sim(a)	
OE	B	2	7			Vasculite(a)	FV(a)		
9 OD	C	3	6	0,3 (20)	Células CA(c)	Vasculite(c)	DD+FV(a)		Esc. max.ampl.a, fot.ampl.b(b)
OE	C	3	6		Células CA(c)	Vasculite(c)	DD+FV(a)		Esc.máx. ampl.a(b)

AGF: angiofluoresceinografia, AIV: angiografia com indocianina verde; Ampl.: amplitude; CA: câmara anterior; DD: *dark dots*; EC: espessura de coróide; ERGct: eletrorretinograma de campo total; Esc.: escotópico; FV: *fuzzy vessels*; Fot: fotópico; HDO: hiperfluorescência do disco óptico; inflam.: inflamatória; MNVSR: membrana neovascular sub-retiniana; N: número; Pot.: potencial; TCO: tomografia de coerência óptica. ⁽¹⁾ Ordem de aparecimento do sinal observado apresentado entre parênteses de a a d. ⁽²⁾ Paciente 7 estava em uso de prednisona 0,1mg/kg/d (redução mais rápida devido à psicose como efeito colateral) e azatioprina 50mg/d. ⁽³⁾ Foi considerada alteração no eletrorretinograma de campo total quando variação maior ou igual a 30% em dois exames consecutivos.

Em seis olhos, nos quais a piora inflamatória pôde ser determinada no exame clínico (padrão C), os sinais identificados foram: células na câmara anterior (casos 1 e 9, ambos os olhos) e membrana neovascular sub-retiniana com líquido sub/intrarretiniano adjacente (OD dos casos 2 e 8). Considerando-se a quantidade de sinais inflamatórios na amostra total, 16 olhos (94%) apresentaram pelo menos dois sinais de atividade inflamatória no mesmo período. Os sinais mais comumente observados foram os *dark dots* (doze olhos, 67%), seguidos dos *fuzzy vessels* (dez olhos, 55%), aumento na EC (nove olhos, 50%) e extravasamento perivascular em oito olhos (44%) (**Tabela 11**). A quantidade média de sinais inflamatórios (subclínicos) apresentados foi de $2,4 \pm 1,2$ no padrão B e $3,2 \pm 0,7$ no padrão C. Deve-se ressaltar que não se observou uma predominância de sinais no padrão B em relação ao padrão C de evolução.

Tabela 11 - Frequência dos sinais na piora inflamatória, observada após os seis meses iniciais da doença, em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, em acompanhamento mínimo de 12 meses desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Sinal	N pacientes (%)		N olhos (%)	
Dark dots	6	(67)	12	(67)
Fuzzy vessels	5	(55)	10	(55)
Aumento da espessura de	7	(78)	9	(50)
Extravasamento perivascular	4	(44)	8	(44)
Hiperfluorescência do disco	2	(22)	4	(22)
Células na câmara anterior	2	(22)	4	(22)
MNVSR	2	(22)	2	(11)

NOTA: Total 18 olhos

As características gerais dos pacientes classificados segundo o padrão de evolução pode ser visibilizada na **Tabela 12**. Dois parâmetros observados no início da doença se destacaram: o tempo decorrido entre início dos sintomas e tratamento (11 dias no padrão B e 27 dias no padrão C; $p=0,29$) e a EC aferida aos 30 dias ($434\mu\text{m}$ padrão B e $599\mu\text{m}$ padrão C;

$p=0,02$). **Análise estatística permitiu estabelecer um ponto de corte da EC no valor de 506 μ m, sendo que a EC acima deste valor aos 30 dias após início do tratamento, apresentou 83% de sensibilidade e 82% de especificidade em prever a evolução para o padrão C**

A análise do HLA-DR demonstrou que sete dos nove pacientes (78%) possuíam o HLA-DRB1*04, dentre os quais três pacientes apresentaram o alelo HLA-DRB1*0405. Considerando estes três casos, uma paciente apresentou evolução no padrão C (inflamação evidente clinicamente), e duas pacientes com padrão B (inflamação subclínica). Não foi detectada relação entre padrão de evolução e presença deste alelo ($p>0,99$).

Aos 12 meses, somente duas pacientes (22%) faziam uso de imunossupressores sistêmicos (paciente 1 e 7), sendo a primeira por impossibilidade de controle da inflamação somente com corticoide e a última por efeito colateral grave desta medicação (psicose). Ao término de 24 meses, três de seis (50%) casos faziam uso de imunossupressão sistêmica. A indicação de imunossupressão sistêmica no terceiro caso (caso 2) foi por membrana neovascular sub-retiniana refratária ao tratamento local com anti-VEGF. Quanto ao padrão de evolução, dos três casos que faziam uso de imunossupressão aos 24 meses, as pacientes 1 e 2 apresentaram padrão C de evolução, enquanto a paciente 7 padrão B.

Quanto às complicações, seis olhos de três pacientes desenvolveram catarata dentro dos primeiros 24 meses de seguimento. Dois destes olhos já apresentavam catarata no início do quadro, sendo observada somente evolução da mesma. Dois olhos de uma paciente desenvolveram sinéquias posteriores e quatro olhos de dois pacientes apresentaram hipertensão ocular exigindo o uso de hipotensores. Dois olhos de duas pacientes apresentaram MNVSR precocemente (6 meses de seguimento), sendo prescrito imunossupressão sistêmica em um caso e incremento com corticoide sistêmico no outro, sendo associado a aplicações intravítreas mensais de anti-VEGF em ambos os casos. A distribuição das citadas complicações entre os padrões B e C de evolução, permite dizer que hipertensão ocular foi mais frequente no padrão B ($p=0,02$) (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Caracterização dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, classificados segundo o padrão de evolução, em acompanhamento mínimo de 12 meses desde a fase aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Descrição	Padrão		p
	B Inflam subclínica	C Inflam clínica	
N, olhos (%) ⁽¹⁾	11 (61)	6 (33)	
Idade ao diagnóstico, anos, mediana (IC) ⁽²⁾	37(22-68)	26(15-33)	0,16
Tempo entre sintomas-tratamento, dias, mediana (IC) ⁽³⁾	11(3-44)	27(10-46)	0,29
HLA-DR4 (%) ⁽⁴⁾	4/5(80)	3/4(75)	>0,99
Alelo *04:05 (%) ⁽⁴⁾	2/5(40)	1/4(25)	>0,99
Imunossupressão aos 12 m (%) ⁽⁴⁾	1/5(20)	1/4(25)	>0,99
AV inicial, logMAR, mediana, (IC) ⁽²⁾	2,0(0,2-3,0)	1,0(0,2-2)	0,75
AV aos 30 dias mediana, logMAR, (IC) ⁽²⁾	0,1(0-0,2)	0,1(0-0,2)	0,06
EC 30 dias, µm, mediana, (IC) ⁽²⁾	434(201-585)	599(358-695)	0,02
Complicações (taxa do evento/pessoa/ano) ⁽⁵⁾			
Catarata	0,014	0,012	0,85
Sinéquias posteriores	0,004	0,013	0,26
Hipertensão ocular	0,034	0,000	0,02

Inflam.: inflamação. NOTA: As características de cada indivíduo foram incluídas no padrão de evolução do olho de maior gravidade.⁽¹⁾ Um olho (5%) apresentou padrão A; ⁽²⁾ Teste T de Student; ⁽³⁾ Teste de Mann Whitney; ⁽⁴⁾ Teste exato de Fisher; ⁽⁵⁾ Teste log-rank.

5.1.4 Resultado funcional

Todos os pacientes realizaram **ERGct** e **ERGmf** sequenciais durante esses 12 meses de seguimento (**Apêndice 8**). Com um mês do início da doença (T1) observou-se depressão difusa em relação ao grupo controle no ERGct em todos os parâmetros ($p < 0,001$ para todos). **Aos 12 meses** (T12),

houve melhora, porém, pode-se destacar que vários parâmetros permaneceram diminuídos em relação ao grupo controle (Tabela 13).

Sete pacientes completaram 24 meses de seguimento, sendo realizado ERGct e ERGmf em seis casos (12 olhos). O exame não foi realizado no caso 5 pela presença de catarata que prejudicaria a análise do resultado (Tabela 13). **Na evolução dos 12 para 24 meses, considerando as médias e DP, houve melhora ou estabilidade na maioria dos parâmetros, com exceção da amplitude da onda a escotópica máxima e a amplitude de N1 que apresentaram piora significativa ($p=0,04$ e $p=0,05$, respectivamente).** Cabe destacar que a análise estatística foi realizada baseada nos valores de média e DP e os resultados foram apresentados nas tabelas em medianas e IC, conforme orientação do ISCEV (Tabela 13). Embora na média tenha se observado uma melhora entre 12 e 24 meses, análise mais detalhada sobre a evolução de cada caso será apresentada a seguir.

Tabela 13 - Medianas e intervalos do eletrorretinograma de campo total e multifocal de controles e pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na amostra total com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetros (microvolts)	Controle	Tempo de avaliação			P				
		Pacientes			C X T1	C X T12	C X T24	T1 X T12(1)	T12 X T24(1)
		T1 (n=14 olhos)	T12 (n=18 olhos)	T24 (n=12 olhos)					
ERGct									
Escotópico									
amplitude <i>b</i>	211 (114-366)	133 (34-214)	222 (104-368)	167 (73-334)	<0,001	0,72	0,12	<0,001	0,49
Escotópico máximo									
amplitude <i>a</i>	300 (211-440)	178 (74-253)	215 (154-333)	170 (120-316)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,04
amplitude <i>b</i>	510 (348-789)	350 (96-526)	526 (328-700)	436 (306-662)	<0,001	0,39	0,04	<0,001	0,09
Potencial oscilatório									
	120,9 (92,3-227,9)	56 (19-86)	85 (48-167)	98 (36-227)	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	0,90
Fotópico									
amplitude <i>a</i>	49,8 (33,6-89,5)	38 (29-52)	42 (26-63)	44,5 (24-66)	<0,001	0,006	0,11	0,05	>0,99
amplitude <i>b</i>	227 (106-367)	128 (83-268)	210 (87-312)	180 (111-345)	<0,001	0,04	0,02	<0,001	>0,99

Continuação									
Parâmetros (microvolts)	Controle	Tempo de avaliação			p				
		Pacientes							
		T1 (n=14 olhos)	T12 (n=18 olhos)	T24 (n=12 olhos)	C X T1	C X T12	C X T24	T1 X T12(1)	T12 X T24(1)
Flicker- Amplitude 30 Hz									
	68 (42-122)	41 (16-74)	58 (24-89)	56 (29-85)	<0,001	0,08	0,009	0,01	0,58
ERGmf									
Amplitude N1	0,54 (0,39-0,79)	0,29 (0,20-0,43)	0,41 (0,22-0,64)	0,41 (0,20-0,52)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,05
Amplitude P1	1,69 (1,1-2,35)	0,85 (0,28-1,55)	1,19 (0,32-1,73)	1,36 (0,73-1,88)	<0,001	<0,001	0,02	0,023	0,58

NOTA: Negrito: resultado fora do padrão de normalidade estabelecido pela comparação com o grupo controle ou resultado com significância estatística; Utilizado o teste de Kruskal-Wallis para avaliar a hipótese de igualdade entre os resultados apresentados pelo grupo controle e grupo de pacientes em cada tempo determinado (T1, T12, T24)

A análise individual dos seis pacientes com avaliações até os 24 meses, por sua vez, permitiu caracterizar dois tipos de evolução quanto ao ERGct entre 12 e 24 meses: o primeiro com piora funcional (casos 3 e 6) e o segundo com melhora ou estabilização (casos 1,2,4 e 7) (**Tabela 14**). **Na tentativa de identificar o que diferenciava estes dois padrões de evolução (casos 3 e 6 com piora no ERG vs casos 1,2,4 e 7 com estabilização ou melhora no ERG), notou-se que os pacientes que apresentaram melhora ou estabilização dos parâmetros aos 24 meses, tinham recebido tratamento adicional, ou seja, além da corticoterapia inicial padronizada para os pacientes da fase aguda; enquanto o grupo que apresentou piora (casos 3 e 6) só havia recebido o tratamento inicial.** A análise das medianas (**Tabela 15**) para cada parâmetro do **grupo sem tratamento e com tratamento adicional, permitiu notar que, aos 12 meses, o primeiro grupo obteve resultados melhores em cinco de sete parâmetros (71%). A mesma análise aos 24 meses, por outro lado, mostrou resultado inverso, ou seja, o grupo com tratamento adicional apresentou melhores resultados em todos os parâmetros.** Nenhuma das análises obteve significância estatística, fato que não invalida a significância clínica do achado (**Tabela 15**). Análise subsequente comparando a **variação encontrada entre 12 e 24 meses, permitiu mostrar que o grupo sem tratamento apresentou piora neste período, enquanto o grupo com tratamento adicional apresentou melhora ou estabilização.** Esta diferença na variação entre 12 e 24 meses, entre os grupos, alcançou significancia estatística em diversos parâmetros e pode ser observada na **Tabela 15**.

Tabela 14 - Resultados individuais dos seis pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada que realizaram eletrorretinogramas de campo total e multifocal com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), e controles, Setor de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Indivíduo	ERGct (microvolts)					ERGmf (microvolts) ¹⁰			
	Escotópico Ampl. b	Escotópico máx		Potencial oscilatório	Fotópico		Flicker	Amplitude N1	Amplitude P1
		Ampl. a	Ampl. b		Ampl. a	Ampl. b			
Controles, mediana (variação)	211 (114-366)	300 (211-440)	510 (348-789)	121 (92-228)	50 (34-89)	227 (106-367)	68 (42-122)	0,54 (0,39-0,79)	1,69 (1,1-2,35)
1 T12	343/291	333/268	700/606	167/155	60/44	312/210	89/64	0,64/0,64	1,71/1,73
T24	318/334	294/316	646/662	169/227	59/66	261/345	54/85	0,35/0,49	1,17/1,88
T24-T12(%)	(7)/15	(12)/48	(8)/9	1,2/46	2/50	(16)/64	(39)/33	(45)/(23)	(32)/9
2 T12	112/119	157/173	398/432	54/76	26/33	87/109	31/37	0,33/0,40	0,77/1,01
T24	172/183	148/172	373/468	58/55	24/31	111/128	34/36	0,20/0,27	0,73/0,89
T24-T12(%)	54/54	(6)/(0,6)	(6)/8	7/(28)	(8)/(6)	27/17	10/(3)	(39)/(32)	(5)/(12)
3 T12	224/231	258/ 205	557/472	111/ 87	46/45	222/218	52/ 24	0,50/0,42	1,33/1,14
T24	<u>160/154</u>	147/135	342/336	111/130	46/43	176/171	30/29	0,46/0,47	1,41/1,22
T24-T12(%)	(29)/(33)	(43)/(34)	(39)/(29)	0/49	0/(0,4)	(21)/(21)	(42)/21	(8)/12	6/8
4 T12	221/240	288/330	546/593	95/109	60/63	200/220	74/81	0,59/0,57	1,74/1,67
T24	201/262	249/291	526/582	103/118	50/58	168/196	<u>49/60</u>	<u>0,41/0,44</u>	1,42/1,57
T24-T12(%)	(9)/9	(13)/(12)	(4)/(2)	8/8	(17)/(8)	(16)/(11)	(34)/(26)	(30)/(23)	(18)/(6)
6 T12	300/287	215/215	597/546	86/71	33/32	236/210	81/72	0,25/0,22	1,43/1,72
T24	<u>134/163</u>	<u>120/169</u>	<u>404/487</u>	36/38	29/33	177/183		0,23/0,22	1,27/1,40
T24-T12(%)	(55)/(43)	(44)/(21)	(32)/(11)	(58)/(46)	(12)/3	(25)/(27)		(8)/0	(11)/(19)
7 T12	125/ 104	178/154	350/ 328	48/57	45/41	187/163	60/51	0,43/0,42	1,33/1,24
T24	129/ <u>73</u>	184/168	374/ 306	94/ 71	43/49	221/184	71/58	0,52/0,41	1,67/1,32
T24-T12(%)	3/(30)	3/9	7/(7)	96/25	(4)/19	18/13	18/14	21/(5)	25/6

NOTA: **Negrito:** resultado fora do padrão de normalidade estabelecido pela comparação com o grupo controle. **Sublinhado:** Queda em relação ao exame anterior maior que 30%;
(1) Os valores representam a medida combinada dos 61 hexágonos do ERGmf.

Tabela 15 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12), aos 24 meses (T24) e a diferença entre o T24 e T12 expressa em porcentagem de mudança, apresentados em dois grupos de acordo com a introdução de tratamento adicional ou não durante o seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Sem tratamento Casos 3 e 6	Com tratamento Casos 1,2,4 e 7	p
Escotópico					
amplitude de <i>b</i>	T1	211	117(105-130)	170(34-214)	0,83
	T12	(114-366)	259(224-300)	173(104-343)	0,57
	T24		157(134-163)	192(73-334)	0,74
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(38) (-55 a -28)	6 (-30 a 54)	0,016
Escotópico máximo					
amplitude de <i>a</i>	T1	300	211(192-231)	158(74-253)	0,80
	T12	(211-440)	215(205-358)	223(154-333)	0,88
	T24		141(120-169)	216(148-316)	0,92
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(39)(-44 a -21)	(3) (-13 a 17)	<0,001
amplitude de <i>b</i>	T1	510	384(348-420)	335(96-526)	0,95
	T12	(348-789)	551(472-597)	489(328-700)	0,34
	T24		373(336-487)	497(306-662)	0,83
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(31)(-39 a -11)	(3) (-7 a 9)	<0,001
Potencial oscilatório					
	T1	120,9	64(58-71)	64(19-86)	0,63
	T12	(92,3-228)	86(71-111)	85(48-167)	0,85
	T24		74(36-130)	99(55-227)	0,47
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(23)(-58 a -49)	8 (-28 a 96)	0,25
Fotópico					
amplitude de <i>a</i>	T1	49,8	41(39-43)	39(29-52)	0,46
	T12	(34-89)	39(32-46)	44(26-63)	0,84
	T24		38(29-46)	49(24-66)	0,39
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(2) (-12 a 3)	(5) (-17 a 50)	0,55
amplitude de <i>b</i>	T1	227	144(125-163)	128(100-268)	0,09
	T12	(106-367)	220(210-236)	193(87-312)	0,33
	T24		176(171-183)	190(111-345)	0,50
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(21) (-25 a -13)	15 (-16 a 64)	0,004

Continuação					
Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Sem tratamento Casos 3 e 6	Com tratamento Casos 1,2,4 e 7	p
Flicker – Amplitude 30Hz					
	T1	68	43(35-52)	41(24-74)	0,38
	T12	(42-122)	62(24-81)	62(31-89)	0,64
	T24		48(29-67)	56(35-85)	0,60
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(13) (-41 a 20)	4 (-39 a 33)	0,48
ERGmf					
Amplitude de N1	T1	0,54	0,36 (0,30-0,41)	0,32(0,28-0,43)	0,65
	T12	(0,39-0,79)	0,34 (0,22-0,50)	0,50(0,33-0,64)	0,89
	T24		0,35(0,22-0,47)	0,41(0,20-0,52)	0,15
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(2) (-11 a 10)	(26) (-46 a 22)	0,17
Amplitude de P1	T1	1,69	0,91 (0,82-1,01)	0,85(0,28-1,55)	0,41
	T12	(1,10-2,35)	1,38(1,14-1,72)	1,12(0,57-1,73)	0,67
	T24		1,33(1,22-1,41)	1,37(0,73-1,88)	0,98
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(5) (-26 a 24)	8 (-31 a 176)	0,46

NOTA: O dado apresentado entre parênteses tem valor negativo, sendo neste caso, dispensado o sinal negativo. ⁽¹⁾ Diferença entre 24 e 12 meses, expressa em porcentagem. Para análise estatística, foram utilizadas equações de estimação generalizadas com correlação permutável entre os olhos, com distribuição marginal normal e função de ligação identidade

Ao se comparar os resultados funcionais entre os seis pacientes que realizaram exames eletrofisiológicos em todos os tempos (na inclusão, 12 e 24 meses; **Tabela 14**) observou-se que **o valor médio de quase todos os parâmetros com 12 meses, mostrou-se menor no padrão B em relação ao padrão C, relação que se acentuou aos 24 meses (Tabela 16)**. Notou-se que a análise dos parâmetros de ERGct e ERGmf aos 30 dias de doença, já havia apontado para um maior comprometimento funcional nos pacientes com padrão B em relação aos pacientes com padrão C (Tabela 16). Na análise da evolução entre 12 e 24 meses (diferença T24-T12), notou-se piora mais acentuada no padrão B em relação ao padrão C, com exceção da amplitude de N1. Diferença estatística, no entanto, não foi notada entre os dois padrões para maior parte dos parâmetros (T24-T12,%) (**Tabela 16**).

Tabela 16 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal nos seis casos com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, que realizaram o exame com um mês do início da doença (T1), aos 12 (T12) e 24 meses (T24), , além da diferença entre os valores apresentados com 24 e 12 meses expressos em porcentagem, de acordo com o padrão de evolução, Setor de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Padrão B (casos 3,4,6,7)	Padrão C (casos 1 e 2)	P
ERG campo total					
Escotópico					
amplitude de b	T1	211	130(36-194)	149(34-214)	0,024
	T12	(114-366)	224(104-300)	291(112-343)	<0,001
	T24		160(73-262)	318(172-334)	<0,001
	T24-T12 (%)		(29) (55 a 54)	15 (7 a 54)	0,698
Escotópico máximo					
amplitude de a	T1	300	192(74-245)	215(100-253)	0,21
	T12	(211-440)	215(154-330)	268(157-333)	<0,001
	T24		169(120-291)	294(148-316)	<0,001
	T24-T12 (%)		(13) (44 a 9,1)	(6) (-12 a 18)	0,688
amplitude de b	T1	510	348(96-470)	422(248-526)	<0,001
	T12	(348-789)	546(328-597)	606(398-700)	<0,001
	T24		404(306-582)	646(373-662)	<0,001
	T24-T12 (%)		(7) (-39 a 8)	(6) (-8 a 9)	0,52
Potencial oscilatório oscilatório	T1	120,9	58(19,5-74,3)	81 (49-85)	<0,001
		(92,3-228)			
	T12		86(48-111)	155 (54-167)	<0,001
	T24		94(36-130)	169(58-227)	<0,001
	T24-T12 (%)		8 (-58 a 96)	7 (1,2 a 46)	0,45
Fotópico					
amplitude de a	T1	49,8	38,4(28,8-43,5)	51(43-52)	<0,001
	T12	(33,6-89,5)	45(32-63)	44(26-60)	<0,001
	T24		43(29-58)	59(24-66)	<0,001
	T24-T12 (%)		(4) (-17 a 19)	(2) (-8 a 50)	0,023
amplitude de b	T1	227	125,5(100-163)	226(137-268)	<0,001
	T12	(106-367)	210(109-236)	210(87-312)	0,63
	T24		177(128-221)	261(111-345)	<0,001
	T24-T12 (%)		(13) (-25 a 18)	28 (-16 a 64)	0,013
Flicker	T1	68	36,2(24,2-52,1)	66(27-74)	<0,001
	T12	(42-122)	60(24-81)	64(31-89)	0,76
	T24		58(29-71)	54(35-85)	0,90
	T24-T12 (%)		(7) (-41 a 20)	11 (-39 a 33)	0,485

				Continuação	
Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Padrão B (casos 3,4,6,7)	Padrão C (casos 1 e 2)	P
ERG multifocal					
amplitude de N1 1m (µV)	T1	0,54	0,3(0,3-0,4)	0,4(0,3-0,4)	0,05
	T12	(0,39-0,79)	0,4(0,2-0,6)	0,6(0,3-0,6)	<0,001
	T24		0,4(0,2-0,5)	0,3(0,2-0,5)	0,08
	T24-T12 (%)		(7) (31 a 22)	(39) (-46 a -23)	0,05
amplitude de P1 1m (µV)	T1	1,69	0,8(0,3-1,0)	1,3(0,9-1,5)	<0,001
	T12	(1,1-2,35)	1,2(0,6-1,7)	1,7(0,8-1,7)	<0,001
	T24		1,4(0,9-1,7)	1,2(0,7-1,9)	0,63
	T24-T12 (%)		7 (-26 a 176)	(6) (-31 a 8)	<0,001

Para análise estatística, foram utilizadas equações de estimação generalizadas com correlação permutável entre os olhos, com distribuição marginal normal e função de ligação identidade

Para melhor compreender as diferenças observadas nos resultados eletrorretinográficos entre os grupos com padrão B e C, procedeu-se a análise quanto ao incremento de tratamento sistêmico nestes grupos com objetivo de avaliar se o padrão de evolução, o incremento de tratamento ou ambos, influenciaram o resultado funcional alcançado. A análise foi realizada entre os casos com padrão B que não receberam tratamento adicional, aqueles que o receberam, e os casos com padrão C (grupo naturalmente tratado pois apresentavam manifestações clínicas da doença). Foram incluídos somente os seis casos com exames eletrofisiológicos realizados até os 24 meses de acompanhamento. **Notou-se que houve diferença na evolução de 12 para 24 meses com queda nos valores apresentados maior no padrão B sem tratamento adicional, quando comparados ao grupo com padrão B tratados e ao grupo com padrão C.** Somente na amplitude de N1 na resposta global (ERGmf) foi observada piora nos valores do padrão C aos 24 meses e estabilidade (padrão B sem tratamento) ou melhora (padrão B com tratamento) (Tabela 17). **Baseado nos resultados observados até este momento, pode-se inferir que os casos com doença de VKH sem incremento de tratamento (2 casos) apresentaram piora mais importante no resultado funcional durante os 24 meses de seguimento quando comparados aos casos com tratamento adicional (4 casos).**

Nas Figuras 3 e 4 estão representados dois casos com flutuação nos sinais subclínicos e no ERG.

Tabela 17 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada com 1 mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), de acordo com o padrão de evolução e incremento de tratamento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Padrão B sem tratamento (1) (Casos 3 e 6)	Padrão B com tratamento (2) (Casos 4 e 7)	Padrão C (3) (Casos 1 e 2)	p	
ERG campo total							
amplitude de <i>b</i>	T12	211	259 (224-300)	173 (104-240)	205 (112-343)	0,56	
	T24	(114-366)	157 (134-163)	165 (73-262)	250 (172-334)	0,30	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(38,3) (-55 a -28)	(2,9) (-30 a 9,2)	34,2 (-7,3-53,8)	0,0002	1 vs 3- p=0,001
Escotópico máximo							
amplitude de <i>a</i>	T12	300	215 (205-258)	233 (154-330)	220 (157-333)	0,98	
	T24	(211-440)	141 (120-169)	216 (168-291)	233 (148-316)	0,26	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(38,6) (-44 a -21)	(4,2) (-13 a 9,1)	(3,1) (-11,7 a 17,9)	<0,001	1 vs 2: p<0,001
amplitude de <i>b</i>	T12	510	551 (472-597)	448 (328-593)	519 (398-700)	0,71	
	T24	(348-789)	373 (336-487)	450 (306-582)	557 (373-662)	0,46	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(30,6) (-38 a -10)	(2,8) (-6,7 a 6,8)	1,02 (-7,7 a 9,2)	<0,001	1 vs 2: p<0,001
Potencial oscilatório							
	T12	120,9	86 (71-111)	76 (48-109)	115 (54-167)	0,63	
	T24		74(36-130)	99 (71-118)	113 (55-227)	0,70	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾	(92,3-228)	(23,2) (-58 a 49)	16,4 (8,1 a 96)	4,3 (-27,6 a 46,4)	0,38	
Fotópico							
amplitude de <i>a</i>	T12	49,8	39 (32-46)	52 (41-63)	38 (26-60)	0,45	
	T24	(33,6-89,5)	38 (29-67)	49 (43-58)	45 (24-66)	0,65	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(2,2) (-12 a 3,1)	(6,2) (-16,7 a 19,5)	(3,9) (-7,7 a 50)	0,53	
amplitude de <i>b</i>	T12	227	220 (210-236)	193 (163-220)	159 (87-312)	0,78	
	T24	(106-367)	176 (171-183)	190 (168-221)	194 (111-345)	0,87	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(21,1) (-25 a -12,8)	0,98 (-16 a 19,5)	22,5 (-16,3 a 64,3)	<0,001	1 vs 2: p<0,001

Continuação

Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Padrão B sem tratamento (1) (Casos 3 e 6)	Padrão B com tratamento (2) (Casos 4 e 7)	Padrão C (3) (Casos 1 e 2)	p	
Flicker –Amplitude 30Hz (μV)							
	T12	68	62 (24-81)	67 (51 -81)	50 (31-89)	0,86	
	T24	(42-122)	48 (29-67)	59 (49-71)	45 (35-85)	0,83	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(12,9) (-41 a 20)	(6,8) (-33,6 a 18,5)	(4,7) (-39,0 a 33,4)	0,61	
ERG multifocal							
amplitude de N1 (μV)	T12	0,54	0,33 (0,22-0,5)	0,5 (0,4-0,6)	0,52 (0,33-0,64)	0,40	
	T24	(0,39-0,79)	0,34 (0,22-0,46)	0,43 (0,4-0,5)	0,31 (0,20-0,49)	0,51	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(2) (-10 a 10)	(13,0) (-29,7 a 22,0)	(35,4) (-45,7 a -	0,02	1 vs 3: 0,002
amplitude de P1 (μV)	T12	1,69	1,38 (1,14-1,72)	0,9 (0,6 -1,3)	1,35 (0,77 – 1,73)	0,42	
	T24	(1,1-2,35)	1,33 (1,22-1,41)	1,49 (1,3-1,7)	1,03 (0,73-1,88)	0,44	
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(5,4) (-26 a 23,8)	83,5 (6,8 a 176)	(8,9) (-31,3 a 8,4)	0,10	

NOTA: Os resultados apresentados entre parênteses correspondem a valores negativos. ⁽¹⁾ Diferença entre 24 e 12 meses, calculada em porcentagem. Na análise estatística, foram utilizadas equações de estimação generalizadas com correlação permutável entre os olhos, com distribuição marginal normal e função de ligação identidade. Quando há mais de 2 grupos e ocorre diferença, as análises são seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para comparar os grupos 2 a 2.

Legenda: A flutuação dos *dark dots* na AIV foi acompanhada por variações no ERG, com tendência à piora progressiva. **A.** 1 mês: muitos *dark dots* difusos; **B.** 4 meses: diminuição dos *dark dots*; **C.** 8 meses: aumento da quantidade de *dark dots*, a corticoterapia oral permaneceu com redução conforme protocolo. Notou-se piora simultânea no exames eletrofisiológicos; **D e E** 12 e 24 meses: melhora espontânea dos *dark dots*, sem mudança na regressão da corticoterapia oral, inclusive com suspensão da medicação aos 15 meses. O eletrorretinograma continuou piorando. Apesar da melhora não houve desaparecimento total deste sinal subclínico.

Figura 3 - Regressão dos *dark dots* no olho esquerdo do paciente 3 com doença de Vogt-Koyanagi-Harada (padrão B) sem mudança na regressão padronizada do corticoide

Legenda: As mudanças nos sinais observados na AIV, foram acompanhadas por pioras no ERG. **A e B.** Aos 6 meses de doença com lesões circulares hipofluorescentes (*dark dots*) pequenas e sem extravasamento perivascular (setas); **C e D.** Aspecto aos 11 meses de evolução com piora, discreto borramento perivascular (*fuzzy vessels*) (setas) e lesões circulares hipofluorescentes mais evidentes; **E e F.** Evolução com 18 meses, demonstrando melhora nos *fuzzy vessels*; **G e H:** 24 meses de seguimento com estabilidade dos *dark dots* e piora do extravasamento perivascular (setas), acompanhado por piora importante no ERG.

Figura 4 - Sutil flutuação do extravasamento perivascular dos vasos da coroide (*fuzzy vessels*) e das lesões hipofluorescentes (*dark dots*) na angiografia com indocianina verde no paciente 6 com doença de Vogt-Koyanagi-Harada (padrão B) sem mudança na regressão padronizada do corticoide

5.2 Parte II: Avaliação de aspectos clínicos, angiográficos, tomográficos e eletrofisiológicos de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses

5.2.1 Caracterização geral da amostra

Foram incluídos **20 pacientes com doença de VKH na fase não aguda** que completaram no mínimo 12 meses de seguimento. O tempo mediano de doença foi de 55 meses, variando de 12 a 144 meses. Todos os pacientes receberam tratamento inicial com corticoide em altas doses, sendo 11 meses o tempo médio de uso em dose superior a 10 mg/dia, variando de dois a 91 meses. O tempo mediano para início do tratamento após aparecimento dos sintomas foi de 19 dias (variação de 2 a 90 dias); nove pacientes (45%) iniciaram o tratamento em tempo inferior a 15 dias. Três pacientes que participaram na parte inicial do estudo com seguimento maior que 12 meses foram incluídos nesta segunda parte do trabalho. Dezoito pacientes (90%) apresentaram a forma incompleta da doença e dois (10%) a forma completa.

Quanto ao padrão de evolução durante o tempo de seguimento, notou-se três casos (15%) sem recidivas clínicas (padrão A), seis casos (30%) com recidivas subclínicas (padrão B) e 11 casos (55%) com recidivas detectadas clinicamente (padrão C). Na tipificação do HLA-DRB1* observou-se que 11 dentre os 20 pacientes (55%) apresentaram o HLA-DRB1*04, sendo seis casos (30%) HLA-DRB1*04:05 positivos. As características gerais e individuais dos pacientes incluídos podem ser visibilizadas nas **Tabelas 18 e 19**.

Tabela 18 - Características dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Características		
N (olhos)	20	(40)
Idade ao diagnóstico, anos, mediana (mínimo-máximo)	31	(13-56)
Sexo feminino (%)	17	(85)
Raça (%)		
Brancos	14	(70)
Amarelos	3	(15)
Mulatos/Mestiços	2	(10)
Negros	1	(5)
Duração da doença à inclusão, meses, mediana (mínimo-máximo)	55	(12-144)
Tempo de acompanhamento prospectivo, meses, mediana (mínimo-máximo)	14	(12-45)
Intervalo entre início dos sintomas e tratamento, dias, mediana (mínimo-máximo)	19	(2-90)
Tempo de uso de prednisona $\geq 10\text{mg/d}$, meses, mediana (mínimo-máximo)	11	(2-91)
Pacientes em uso de imunossupressor		
no momento da inclusão (%)	7	(35)
ao término dos 12 meses (%)	12	(60)

Tabela 19 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, apresentados individualmente, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Caso	Sexo	Raça	Idade, anos ⁽¹⁾	T sintomas-tratamento, dias	T doença à inclusão (T seguimento após inclusão), meses	AV inicial (logMAR)	AV final (logMAR)	Padrão de evolução	HLA-DRB1*	Alelo	Classificação fundoscópica ⁽²⁾
1	F	B	18	2	56 (12)	0,0/0,0	0,0/0,0	C	04/13	*04:11	1 AO
2	F	B	33	18	101 (12)	0,0/0,0	0,0/0,0	A	01/13		2 AO
3 ⁽³⁾	F	A	22	13	12 (12)	0,0/0,0	0,0/0,0	B	04/04	*04:05/*04:07	1 AO
4	F	B	21	2	12 (12)	0,3/0,4	0,1/0,0	C	01/13		2 OD/1 OE
5	F	B	28	20	67 (15)	0,5/0,05	0,15/0,0	C	01/07		3 AO
6	M	B	49	90	143 (14)	0,0/0,2	0,0/0,15	B	13/14	*13:01/*14:01	2 OD/3 OE
7	F	B	53	30	54 (12)	0,0/0,0	0,0/0,0	C	01/13		3 AO
8	F	N	49	4	31 (15)	SPL/0,0	SPL/0,0	C	01/14		2 AO
9	F	B	33	30	86 (14)	0,0/2,0	0,0/2,0	A	04/04	*04:03/*04:06	2 AO
10	F	MU	27	7	118 (44)	0,0/0,0	0,0/0,0	A	03/04	*04:05	1 AO
11	F	B	45	21	43 (14)	0,0/0,0	0,0/0,0	B	01/04	*04:05	2 AO
12	F	B	27	25	33 (12)	0,3/0,0	2,0/0,0	C	11/13		3 AO
13	F	A	45	30	144 (12)	0,0/0,0	0,0/0,0	C	01/04	*04:05	1 AO
14	F	B	27	60	62 (17)	0,0/0,0	0,0/0,0	B	04/09	*04:04	1 AO
15	F	B	26	30	74 (16)	2,0/0,5	0,05/0,0	C	04/13	*04:05	3 AO
16	F	MU	25	14	71 (17)	0,05/0,0	0,0/0,0	C	13/13		3 AO
17 ⁽³⁾	F	B	30	33	14 (12)	0,05/0,0	0,0/0,0	C	04/14		3 AO
18	F	B	13	7	14 (33)	0,0/0,0	0,0/0,0	B	09/15		1 AO
19	M	A	56	6	135 (24)	0,1/0,1	0,1/0,1	C	01/04	*04:05	1 AO
20 ⁽³⁾	M	B	33	3	12 (12)	0,0/0,0	0,0/0	B	04/04	*04:03/*04:10	1 AO

⁽¹⁾Idade ao diagnóstico; ⁽²⁾Classificação de fundo de olho: 1- leve, 2- moderado; 3- grave;⁵³ ⁽³⁾casos acompanhados prospectivamente desde o início da doença; A, amarela; B, branco; F, feminino; M, masculino; MU, mulata; N, negra; T: tempo

Todos os pacientes foram submetidos a quatro ou cinco avaliações completas (clínica, AGF, AIV, TCO) durante o período em seguimento. Em trinta e quatro visitas, pelo menos um dos exames (AGF, AIV ou TCO) não foi considerado adequado para leitura por, pelo menos, um examinador.

5.2.2 Análise de concordância entre os leitores

Como já exposto na seção de Pacientes e Métodos, três leitores, mascarados quanto aos dados clínicos, realizaram a leitura de todos os exames de imagem de forma isolada e depois no conjunto sequencial de cada paciente, conforme formulário em anexo (**Apêndice 7**). A análise de concordância foi realizada entre os três leitores para **cada sinal avaliado**. Cabe observar que o número total de exames lidos por leitor individualmente foi variável, pois em alguns casos o examinador não julgou possível realizar a leitura. Esta análise de concordância mostrou-se **“substancial” para aferição da EC ($\kappa=0,80$, IC 0,72-0,85), “quase perfeita” para edema macular na AGF ($\kappa=0,82$, IC 0,66-0,99) e TCO ($\kappa=0,89$, IC 0,76-1,02) e “quase perfeita” para MNVSR na TCO ($\kappa=0,87$, IC 0,63-1,11)**. Cabe destacar que para os demais parâmetros, a concordância entre os leitores foi “pobre” ou “sutil”. A análise da concordância foi baseada na classificação proposta por Landis⁵⁸ (**Tabelas 20 e 21**).

Tabela 20 - Classificação utilizada para análise de concordância interobservador

Escala ou graduação	Interpretação- Concordância
< 0	Pobre
0,01-0,20	Sutil
0,21-0,40	Leve
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Substancial
0,81-1,00	Quase perfeita

FONTE: Landis e Koch, 1977⁵⁸

Tabela 21 - Concordância interobservador na leitura dos sinais de atividade inflamatória no segmento posterior de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Sinal	1º leitor		2º leitor		3º leitor		Kappa	IC (95%)
	n	%	n	%	n	%		
Angiografia fluoresceínica								
Hiperfluorescência com extravasamento disco óptico (1)								
Normal	85	50	109	60	78	42	0,14	0,06- 0,02
Staining	77	45	64	35	44	24		
Leakage	9	5,3	9	4,9	64	34,4		
Total	171	100	182	100	186	100		
Staining/extravasamento perivascular								
Não	139	81,3	151	83	75	40,3	0,06	0,005-0,12
Sim	32	18,7	31	17	111	59,7		
Total	171	100	182	100	186	100		
Edema macular								
Não	147	86	152	83,5	151	81,2	0,82	0,66- 0,99
Sim	24	14	30	16,5	35	18,8		
Total	171	100	182	100	186	100		
Angiografia com indocianina verde								
Dark dots polo posterior								
Não	142	94	111	60,3	90	48,4	0,02	-0,01-0,04
Sim	9	5,9	73	40	95	51		
Total	151	100	184	100	186	100		
Dark dots periferia (1)								
Não	81	55,1	48	25,8	33	17,7	0,02	0,01- 0,04
Sim	66	44,9	138	74,3	153	82,3		
(Leve,Moderado,Grave)								
Total	147	100	186	100	186	100		
Fuzzy vessels								
Não	174	100	184	100	178	94,7	Impossível determinar	
Sim	0	0	0	0	10	5,3		
(PP, <1Q, >1Q)								
Total	174	100	184	100	188	100		
Tomografia de coerência óptica								
Edema macular								
Não	138	80,2	160	87	143	79	0,889	0,76-1,02
Sim	34	19,8	24	13	38	21		
Total	172	100	184	100	181	100		
Membrana neovascular sub-retiniana								
Não	149	86,6	172	92,5	149	82,3	0,87	0,63-1,11
Sim	23	13,4	14	7,5	32	17,7		
Total	172	100	186	100	181	100		
Espessura de coroide subfoveal (2)								
Média (DP)	294,9 (93,2)		293,6 (97,8)		318,1 (80,2)		0,80	0,72- 0,85

(1) Coeficiente Kappa ponderado; (2) Coeficiente de correlação intraclassa. PP :polo posterior; Q: quadrante

Pela baixa qualidade dos exames, dois casos foram excluídos após leitura das imagens.

A seguir, realizou-se análise de concordância das **leituras evolutivas** dos sinais observados (piora, melhora ou estável) para cada paciente. Verificou-se melhora na concordância entre examinadores de sinais anteriormente classificados como “pobre ou sutil” concordância como a hiperfluorescência com extravasamento do disco óptico na AGF (0,14 para 0,34) e *dark dots* na AIV (0,02 para 0,32). Extravasamento perivascular na AGF permaneceu com concordância “pobre” (**Tabela 22**).

Tabela 22 - Concordância interobservador na leitura evolutiva dos sinais de atividade inflamatória no segmento posterior de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Sinais inflamatórios	Kappa ponderado	IC (95%)
Angiografia fluoresceínica		
Extravasamento DO	0,34	0,11-0,57
<i>Staining</i> /extravasamento perivascular	-0,04	-0,08-0,01
Edema macular	0,32	-0,07-0,70
Angiografia com indocianina verde		
<i>Dark dots</i>	0,32	0,17-0,48
Tomografia de coerência óptica		
Edema macular	0,52	0,22-0,81
Membrana neovascular sub-retiniana	0,40	0,01-0,79

Para análise estatística, utilizou-se o cálculo do coeficiente Kappa ponderado.

Como já exposto na seção de Métodos, para análise dos dados, considerou-se como resultado final a leitura concordante entre, pelo menos, dois observadores. No caso de discordância, um leitor sênior (JHY) concedeu o voto decisivo, passando a ser este o resultado final considerado para o sinal em questão. A distribuição dos sinais subclínicos independente da concordância interobservador encontrada está exposta na **Tabela 23**.

Tabela 23 - Frequência dos sinais subclínicos, independente da concordância apresentada, em olhos sem atividade clínica de pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Sinais	N episódios (%)	N pacientes (%)	N olhos (%)
Angiografia com indocianina verde			
Dark dots	49 (81)	16 (94)	86 (80)
Angiografia fluoresceínica			
Hiperfluorescência do DO	4 (7)	3 (18)	8 (7)
Extravasamento perivascular	19 (32)	7 (41)	25 (23)
Edema macular	7 (12)	4 (23)	7 (6)
Tomografia coerência óptica			
Edema macular	9 (15)	3 (18)	10 (9)
Aumento espessura coroide	8 (13)	7 (41)	10 (9)
≥1 sinal com concordância “substancial” ou “quase perfeita”	19 (32)	11 (65)	24 (22)

N: número.

Em virtude da concordância sutil ou pobre encontrada para alguns parâmetros no presente estudo, as análises a seguir consideraram somente os sinais com concordância substancial ou quase perfeita, ou seja, edema macular na AGF ou TCO, MNVSR na TCO e aumento da espessura da coroide na TCO.

Desta forma, foram analisados **noventa e uma avaliações** (incluindo exames clínico e de imagem), com média de $4,5 \pm 0,5$ visitas por paciente, durante o presente estudo prospectivo. Dado clínico de **uma avaliação (1/91,1%)** (caso 8) ficou incompleto. Em **trinta avaliações (30/91, 33%)** de 11 pacientes, **observou-se atividade clínica de segmento anterior e/ou posterior**, sendo que em 24 de 30 avaliações (80%) constatou-se concomitância de pelo menos um sinal subclínico de atividade. Em **sessenta avaliações (60/90, 67%)** de dezessete pacientes **não foi observado**

nenhum sinal clínico de inflamação, sendo que, em 19 destas avaliações (32%) de 11 pacientes, sinais de atividade subclínicos foram detectados. Em 41 episódios não foram observados sinais de atividade subclínica (**Tabela 24**).

Em relação à mudança terapêutica diante dos achados inflamatórios, 14 pacientes (70% dos casos) receberam intensificação ou introdução de tratamento imunossupressor durante o seguimento, sendo 11 pacientes com algum sinal clínico e 3 pacientes com sinal subclínico de vasculite (nos casos 11, 14 e 20). As recidivas clínicas e/ou subclínicas serão detalhadas em outra seção deste manuscrito.

Tabela 24 - Situação inflamatória dos pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

	Avaliações (%)	Pacientes (%) ⁽¹⁾
Com atividade clínica	30 (33)	11 (55)
Somente segmento anterior (células na CA)	7 (23)	5 (45)
Segmento anterior e posterior	4 (13)	3 (27)
Somente segmento posterior	19 (64)	6 (54)
Sem atividade clínica	60 (67)	17 (85)
Pelo menos um sinal subclínico	19 (32)	11 (55)
Ausência de qualquer sinal subclínico	41 (68)	13 (65)
Sem avaliação clínica	1 (1)	1 (5)
Total	91 (100)	20 (100)

CA: câmara anterior; ⁽¹⁾ Alguns pacientes tiveram episódios com diferentes formas de reativação inflamatória (clínicos ou subclínicos) durante o seguimento, por exemplo, dentre cinco visitas, a paciente 15 apresentou duas visitas com atividade de segmentos anterior e posterior, duas visitas somente com atividade posterior e uma sem sinal clínico de inflamação.

5.2.3 Análise dos casos com atividade clínica na câmara anterior e concomitância de sinais de inflamação posterior

Considerando-se o total de 91 avaliações (ou episódios), foram observados **11 episódios (12,1%)** (16 olhos de 8 pacientes) **com presença de células na câmara anterior**. Três pacientes apresentaram duas avaliações com inflamação anterior durante o seguimento; seis episódios foram unilaterais. Em quatro episódios (4/11, 36%) de três pacientes, sinal clínico de inflamação no segmento posterior foi observado concomitantemente, sendo edema macular em três episódios (OD do caso 15 em dois episódios e um olho do caso 16, um episódio) e presença de MNVSR com líquido intrarretiniano em um episódio (um olho do caso 7). Notou-se que, **pelo menos, um sinal subclínico foi observado em sete de 11 olhos (64%), sendo o sinal mais comum o aumento na EC (6 de 11 olhos, 54%), o edema macular na AGF ou na TCO (7 de 11, 64%) e a MNVSR (1 de 11, 9%) (Tabela 25).**

Considerando-se os **olhos contralaterais, sem células na CA, cinco de seis olhos (83%) apresentaram pelo menos um sinal de atividade inflamatória no segmento posterior, indicando que poderia haver presença de inflamação posterior sem manifestação clínica na CA (Tabela 25).**

Tabela 25 - Caracterização de onze episódios com atividade inflamatória na câmara anterior e sinais de atividade inflamatória no segmento posterior concomitantemente, em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Caso	Duração da doença à inclusão, meses	Olho	Células CA	Angiografia fluoresceínica			AIV <i>Dark dots</i>	TCO			Terapêutica em uso (mudança realizada)
				HDO	Extravasamento perivascular	Edema macular		Aumento EC % (valor absoluto), µm	MNVSR ativa	Edema macular	
4	12, T0	OD	4+	-	-	-	+	NR (445)	-	-	CTC 60mg/d; Tópico 6x/d AO (CTC 55mg/d) Parou CTC por conta; Tópico 6x/d AO (CTC 70mg/d)
		OE	4+	-	-	-	+	NR (476)	-	-	
	T9	OD	2+	+	+	-	+	66 (700)	-	-	
		OE	2+	+	+	-	+	100 (757)	-	-	
5	67, T0	OD	Traços	NR	NR	NR	+	NR(170)	+	+	CsA 250mg/d;MMF 2g/d Tópico 2x/d AO (ST OD, anti-VEGF IV OD) CsA 250mg/d;MMF 2g/d Tópico 4x/d AO (MMF 2,5g/d, anti-VEGF IV OD)
		OE	2+	NR	NR	NR	+	NR(211)	-	+	
	T6	OD	1+	-	-	+	+	21 (206)	+	+	
		OE	3+	-	+	-	+	0 (226)	-	-	
7	66, T12	OD	1+	+	+	-	+	0 (257)	-	-	MMF 1,5g/d (MMF 2g/d)
		OE	0	-	+	+	+	0 (162)	+	+	
8	31, T0	OD	Traços	-	+	+	+	NR (338)	-	-	AZA 150mg/d;CTC 15mg/d; Tópico2x/d AO (sem mudança no tratamento)
		OE	3+	-	+	+	+	NR(240)	-	-	
13	150,T6	OD	2+	-	+	-	+	0 (244)	-	-	Observação
		OE	1+	-	-	-	+	42 (383)	-	-	

Continuação

Caso	Duração da doença à inclusão, meses	Olho	Células CA	Angiografia fluoresceínica			AIV <i>Dark dots</i>	TCO			Terapêutica em uso (mudança realizada)
				HDO	Extravasamento perivascular	Edema macular		Aumento EC % (valor absoluto), μm	MNVSR ativa	Edema macular	
15	73, T0	OD	2+	+	+	+	NR	NR (NR)	-	+	Sem uso de medicações (CTC 40mg/d; Tópico 2x/d AO)
		OE	Traços	-	-	+	+	NR (338)	-	-	
	T9	OD	4+	+	+	+	+	13 (277)	-	-	CTC 25mg/d; Tópico 2x/d AO (CTC 60mg/d)
		OE	3+	-	-	+	+	15 (375)	-	-	
16	81, T10	OD	Traços	-	-	+	NR	0 (223)	-	-	CsA 300mg/d;MMF 2g/d; Tópico 2x/d OE (sem mudança no tratamento)
		OE	2+	-	+	+	+	0 (271)	-	-	
19	154, T19	OD	1+	-	-	-	+	0 (205)	-	-	Observação
		OE	Traços	-	-	-	+	- (110)	-	-	

NR: leitura não realizada por inadequação do exame ou, no caso da TCO, por ser o primeiro exame (sem padrão de comparação).

AIV: angiografia com indocianina verde; AZA, azatioprina; CA: câmara anterior; CTC, corticoide oral; CsA, ciclosporina A; EC: espessura de coroide; MMF, micofenolato mofetila; Tópico, corticoide tópico; ST, corticoide subtenoniano

Caso 4

10:44

5:02

11:48

Caso 7

10:42

5:22

7:10

Legenda: Caso 4: **A-** Aspecto fundoscópico com atrofia peripapilar e despigmentação grave, atrofia coriorretiniana macular e temporal; **B-** Hiperfluorescência do disco óptico com extravasamento difuso; **C e D-** *Dark dots* e *fuzzy vessels* à AIV; **E-** Aumento da espessura de coroide à TCO EDI; **Caso 7** **F-** Aspecto fundoscópico com atrofia peripapilar e despigmentação moderada a grave; **G-** Hiperfluorescência do disco óptico com extravasamento localizado; **H e I-** *Dark dots* e *fuzzy vessels* à AIV; **J-** Aspecto à TCO EDI.

Figura 5 - Concomitância de inflamação clínica (células na câmara anterior) e sinais subclínicos de inflamação no segmento posterior nos casos 4 e 7 com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

5.2.4 Análise dos padrões de evolução

Durante o período de seguimento, foram observados três padrões de evolução baseado na presença de recidivas: padrão A, sem nenhum tipo de recidiva clínica ou subclínica em três pacientes (15%), padrão B com recidivas subclínicas em seis pacientes (30%) e padrão C com recidivas clínicas em onze pacientes (55%). A análise comparativa das características gerais dos padrões A, B e C não se mostrou diferente para nenhuma das variáveis (**Tabela 26**). Destaca-se, porém, que o padrão C apresentou classificação fundoscópica grave, no pior olho, mais frequentemente que o padrão B (6 olhos vs 1 olho; $p=0,13$). Quanto aos imunossupressores, o padrão C fazia uso destas medicações com maior frequência do que o grupo B ao término do seguimento (9 casos vs 2 casos; $p=0,08$).

Tabela 26 - Caracterização dos casos com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, classificados segundo o padrão de evolução em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Características	Padrão			p
	A Sem inflamação	B Inflamação subclínica	C Inflamação clínica	
N casos (olhos)	3 (6)	6 (12)	11 (22)	
Idade ao diagnóstico, anos, mediana(IC)⁽¹⁾	36 (33-49)	30 (13-49)	29 (21-56)	0,54
Sexo feminino, n (%)⁽²⁾	3 (100)	4 (67)	9 (90)	0,28
Raça, n (%)⁽⁴⁾				0,59
Brancos	2 (67)	5 (83)	6 (60)	
Amarelos	0	1 (17)	2 (20)	
Mulatos/ Mestiços	1 (33)	0 (0)	1 (10)	
Negros	0	0 (0)	1 (10)	
Duração da doença à inclusão, meses, mediana (mínimo-máximo)⁽³⁾	101 (86-118)	28 (12-143)	60 (12-144)	0,14
Tempo acompanhamento após inclusão no estudo, meses, mediana(IC)⁽³⁾	14 (12-44)	14 (12-33)	13 (12-24)	0,76
Intervalo entre início dos sintomas e tratamento, dias, mediana(IC)⁽³⁾	18 (7-30)	17 (3-90)	22 (2-33)	0,89
Tempo de uso do corticoide VO em dose acima de 10mg/d,meses; mediana(IC)⁽³⁾	12 (12-18)	10 (8-15)	10 (2-91)	0,48
Classificação diagnóstica, n (%)⁽²⁾				0,64
Incompleta	3 (100)	5 (87)	10 (91)	
Completa	0	1 (12)	1 (9)	
Classificação fundoscópica pior olho, olhos (%)⁽⁴⁾				0,13
Leve	1 (33)	4 (66)	2 (20)	
Moderado	2 (67)	1 (17)	2 (20)	
Grave	0	1 (17)	6 (60)	
Uso de imunossupressor, n (%)⁽²⁾				
Início seguimento	0	1 (17)	5 (50)	0,47
Final seguimento	0	2 (33)	9 (90)	0,08

⁽¹⁾ Teste T de Student; ⁽²⁾ Teste exato de Fisher; ⁽³⁾ Teste Mann-Whitney; ⁽⁴⁾ Teste da razão das verossimilhanças

5.2.5 Análise eletrorretinográfica

Dentre os 20 pacientes incluídos, os exames de ERGct e ERGmf foram realizados no início do acompanhamento em 14 pacientes (70%), 28 olhos, e ao final do seguimento em 18 pacientes (90%), 36 olhos, sendo realizado em ambos os momentos em 13 pacientes (65%), 26 olhos.

As análises a seguir irão se basear nestes 13 casos com avaliação inicial e final (**Tabela 27**). Oito olhos (31%) na inclusão e seis olhos (23%) no término do seguimento apresentaram valores normais para todos os parâmetros do ERG (ERGct e ERGmf). Vinte dentre estes 26 olhos (77%) apresentaram piora funcional durante o seguimento. Piora funcional no exame eletrofisiológico foi definida como a queda nos valores de amplitude maior que 30% em relação ao exame anterior.

Tabela 27 - Eletrorretinogramas de campo total (ERGct) e multifocal (ERGmf), inicial (Ti) e final (Tf) dos 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Indivíduo		ERGct (microvolts)						ERGmf (microvolts)	
		Escotópico	Escotópico máx		Potencial	Fotópico		Flicker	Amplitude
		Ampl. <i>b</i>	Ampl. <i>a</i>	Ampl. <i>b</i>	oscilatório	Ampl. <i>a</i>	Ampl. <i>b</i>		N1
Controles, mediana (variação)		211 (114-366)	300 (211-440)	510 (348-789)	121 (92-228)	50 (34-89)	227 (106-367)	68 (42-122)	0,54 (0,39-0,79)
2	TI	238/238	190/191	444/424	67/68	44/49	191/213	57/63	0,53/0,54
	T12(1)	250/245	200/199	487/466	60/56	35/40	172/173	52/52	0,29/0,33
3	TI	224/231	258/205*	557/472	114/87	43/49	222/218	52/24	0,50/0,42
	T12	160/154	147/135	342/336	111/130	55/52	176/171	30/29	0,46/0,47
6	TI	165/111	173/122	458/345	126/88	34/29	129/104	43/35	0,26/0,27
	T14	138/88	142/96	383/295	53/31	36/25	119/84	38/30	0,22/0,14
7	TI	182/165	208*/199*	532/518	88/76	38/44	197/191	57/56	0,29/0,35
	T12	125/105	125/103	384/330	39/26	36/35	137/136	45/44	0,34/0,26
12	TI	261/188	252/187	566/437	175/135	57/45	216/177	59/47	0,47/0,41
	T13	220/165	228/176	463/359	186/143	48/19	229/168	59/48	0,51/0,35
13	TI	224/234	244/257	531/528	100/92	49/56	205/215	69/72	0,53/0,65
	T12	137/152	134/144	427/403	107/108	42/37	171/162	52/47	0,41/0,43
14	TI	204/226	205/208	449/487	115/120	32*/41	131/147	45/57	0,37/0,40
	T17	131/192	157/210	364/486	80/82,4	39/38	160/152	49/57	0,36/0,38
15	TI	114/198	111/137	301/403	42/78	24/32	190/274	51/69	0,41/0,54
	T16	105/143	63/102	339/359	84/122	32/44	137/264	42/64	0,18/0,34
16	TI	51/65	48/52	180/212	16/19	22/25	106/109	19/23	0,26/0,28
	T17	42/75	26/48	137/218	16/19	10/15	69/81	19/23	0,12/0,1

								Continuação	
ERGct (microvolts)								ERGmf (microvolts)	
Indivíduo	Escotópico	Escotópico máx	Potencial	Fotópico	Flicker			Amplitude	Amplitude
	Ampl. <i>b</i>	Ampl. <i>a</i>	Ampl. <i>b</i>	Ampl. <i>a</i>	Ampl. <i>b</i>			N1	P1
Controles, mediana (variação)	211 (114-366)	300 (211-440)	510 (348-789)	121 (92-228)	50 (34-89)	227 (106-367)	68 (42-122)	0,54 (0,39-0,79)	1,69 (1,1-2,35)
17	TI	112/119	157/173	398/432	54/76	26/33	87/109	31/37	0,33/0,40
	T12	172/183	148/172	373/468	58/55	24/31	111/128	34/36	0,2/0,27
18	TI	216/198	264/264	553/542	101/105	61/64	298/289	102/100	0,68/0,62
	T33	259/259	258/220	620/560	114/114	76/59	291/253	83/64	0,64/0,33
19	TI	260/265	327/326	615/625	86/79	39/44	161/167	52/57	0,40/0,44
	T24	205/183	242/282	490/525	67/83	39/46	159/167	45/51	0,3/0,33
20	TI	221/240	288/330	546/593	95/109	60/63	200/220	74/81	0,59/0,57
	T13	201/262	249/291	526/582	103/118	50/58	168/196	49/60	0,48/0,46

(1) Corresponde ao tempo final de seguimento em meses. Ampl.: amplitude; **Negrito**: Resultados alterados ; NC: não consta

Considerando que o tempo de doença foi variável nesta amostra, realizou-se a análise dos treze casos (com exames iniciais e finais) de acordo com o tempo de evolução na inclusão e término do seguimento, com objetivo de examinar o efeito deste fator na avaliação do exame eletrofisiológico. Pela experiência prévia no acompanhamento dos casos de doença de VKH, o tempo de doença foi dividido em três grupos: menor que 5 anos, entre 5 e 10 anos e acima de 10 anos. **Observou-se que não houve diferença entre os valores dos parâmetros do ERG de acordo com o tempo de doença, tanto na inclusão quanto no término do seguimento (Apêndice 9).**

Em seguida, realizou-se a análise entre os pacientes que receberam tratamento adicional durante o tempo de seguimento. Constatou-se que a piora nos parâmetros do ERG observada no grupo sem tratamento foi discretamente maior quando comparada ao grupo com tratamento adicional. Essa diferença, no entanto, não foi comprovada estatisticamente (**Tabela 28**).

Tabela 28 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal de 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase não aguda na inclusão, no término do seguimento e a diferença entre o T24 e T12 expresso em porcentagem de mudança, apresentados em dois grupos de acordo com a introdução de tratamento adicional ou não durante o seguimento, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetro (microvolts)	Tempo	Controle	Sem tratamento Casos 2,3,6 e 19	Com tratamento Casos 7,12-18,20	p
Escotópico					
amplitude de b	Ti	211	234(111-265)	194(46-261)	0,21
	Tf	(114-366)	171(88-250)	158(42-262)	0,62
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(26) (-47 a 24)	(12) (-42 a 274)	0,43
Escotópico máximo					
amplitude de a	Ti	300	198(122-327)	206(29-302)	0,46
	Tf	(211-440)	173(96-282)	152(26-291)	0,60
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(20)(-48 a-16)	(20) (-50 a 410)	0,61
amplitude de b	Ti	510	465(345-625)	501(89-566)	0,41
	Tf	(348-789)	424(295-525)	393(137-620)	0,94
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(18)(-40-a 11)	(0,6) (-38 a 319)	0,42
Potencial oscilatório					
	Ti	120,9	86(67-126)	92(19-175)	0,91
	Tf	(92,3-228)	63(31-130)	93(16-186)	0,59
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(14)(-75 a 28)	8 (-70 a 107)	0,38
Fotópico					
amplitude de a	Ti	49,8	44(29-49)	36(19-64)	0,90
	Tf	(34-89)	39(25-55)	37(10-76)	0,76
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(2) (-26 a 24)	(2) (-67 a 63)	0,96
amplitude de b	Ti	227	179(104-222)	172(82-298)	0,93
	Tf	(106-367)	169(84-180)	161(69-291)	0,65
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(13) (-35 a 14)	(9) (-35 a 35)	0,48
Flicker – Amplitude 30Hz					
	Ti	68	52(24-63)	51(19-102)	0,56
	Tf	(42-122)	41(29-52)	48(19-83)	0,33
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(12) (-44 a 25)	(4) (-37 a 25)	0,51
ERGmf					
Amplitude de N1	Ti	0,54	0,43 (0,26-0,54)	0,41(0,26-0,68)	0,66
	Tf	(0,39-0,79)	0,32 (0,14-0,47)	0,35(0,10-0,64)	0,73
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		(25) (-46 a 9)	(24) (-64 a 24)	0,97
Amplitude de P1	Ti	1,69	1,24 (0,72-1,51)	1,43(0,74-1,99)	0,38
	Tf	(1,10-2,35)	1,23(0,64-1,55)	1,39(0,39-2,26)	0,63
	T24-T12 (%) ⁽¹⁾		2,20 (-24 a 11)	5 (-39 a 49)	0,50

NOTA: O dado apresentado entre parênteses tem valor negativo, sendo neste caso, dispensado o sinal. ⁽¹⁾ Diferença entre 24 e 12 meses, expressa em porcentagem. Para análise estatística, foram utilizados os testes de equações estimadas generalizadas com distribuição normal e função de ligação identidade supondo matriz de correlação componente simétrica entre os olhos.

Em relação ao padrão de evolução, a distribuição dos 13 casos com ERG à inclusão e ao término do seguimento, conforme os padrões de evolução foi a seguinte: um caso padrão A, cinco casos padrão B e sete casos padrão C. Uma paciente apresentou um olho com padrão C (OD) e um olho com padrão B (OE), sendo considerada como padrão C. Na inclusão e no término do seguimento, observou-se que, de maneira geral, o padrão A apresentou resultados superiores aos padrões B e C; o padrão B apresentou valores superiores em relação ao padrão C. Tais observações indicam melhor status funcional do padrão A em relação aos outros dois padrões e, da mesma forma do padrão B em relação ao C na maioria dos parâmetros à inclusão e término do seguimento (**Tabela 29**). A piora observada entre o tempo inicial e final, foi mais acentuada no padrão C do que no padrão A e B em quatro de nove parâmetros. Análise comparativa da diferença entre o valor encontrado no tempo final e inicial expresso em porcentagem, no entanto, só obteve diferença comprovada estatisticamente entre os padrões B e C para a amplitude de *b* escotópica ($p<0,001$) e o potencial oscilatório ($p<0,001$), comprovando que, nestes parâmetros, houve piora mais acentuada no padrão C (**Tabela 29**).

Tabela 29 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total e multifocal e a diferença entre o tempo final e inicial expressa em porcentagem, em 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, no início e término do seguimento, de acordo com o padrão de evolução, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetros		Controle		Padrão A (n=1)		Padrão B (n=5)		Padrão C (n=7)		p	
Eletrorretinograma Escotópico	campo total										
	Amplitude <i>b</i>										
	Inicial	211	(114-366)	238 ¹		204 (111-231)		188 (46-265)		<0,001	B vs C: p<0,001
	Final			247 (245-250)		183 (88-262)		143 (42-220)		0,09	
Diferença Tf-Ti%			4 (3 a 5)		6 (-47 a 31)		(24) (-42 a 274)		<0,001	B vs C: p<0,001	
Escotópico máximo	Amplitude <i>a</i>										
	Inicial	300	(211-440)	190 (190-191)		208 (122-302)		199 (29-327)		<0,001	B vs C: p<0,001
	Final			199 (199-200)		172 (96-291)		134 (26-282)		0,012	B vs C: p=0,01
	Diferença Tf-Ti%			5 (4 a 5)		(10) (-48 a 16)		(30) (50-410)		0,47	
	Amplitude <i>b</i>										
	Inicial	510	(348-789)	434 (424-444)		487 (345-557)		518 (89-625)		<0,001	B vs C: p<0,001
	Final			476 (466-487)		468 (295-620)		373 (137-525)		0,03	B vs C: p=0,03
Diferença Tf-Ti%			10 (9,7 a 10)		(0,2) (-40 a 14)		(20) (-38 a 319)		0,59		
Potencial oscilatório	Inicial	121	(92-228)	67,5 (67-68)		101 (65-126)		79 (19-175)*		0,04	B vs C: p=0,04
	Final			58 (56-60)		103 (31-130)		83 (16-186)		<0,001	B vs C: p<0,001
	Diferença Tf-Ti%			(14) (-18 a -10)		9 (-75 a a27)		5 (-70 a 107)		<0,001	B vs C: p<0,001
Fotópico	Amplitude <i>a</i>										
	Inicial	50	(34-89)	46 (44-49)		45 (19-64)		32 (22-57)		<0,001	B vs C: p<0,001
	Final			37 (35-40)		50 (25-76)		36 (10-48)		0,12	
	Diferença Tf-Ti%			(19) (-20 a -18)		13 (-26 a 63)		0 (-67 a 37)		0,14	
	Amplitude <i>b</i>										
	Inicial	227	(106-367)	202 (191-213)		166 (103-298)		168 (82-274)		<0,001	B vs C: p<0,001
	Final			174 (173-176)		168 (84-291)		159 (69-264)		0,72	
Diferença Tf-Ti%			(13) (-17 a -9)		1,2 (-35 a 24)		(17) (-35 a 35)		0,66		

Continuação

Parâmetros		Controle		Padrão A (n=1)		Padrão B (n=5)		Padrão C (n=7)		p
Flicker	Inicial	68	(42-122)	60	(57 -63)	52	(24-102)	51	(19-72)	0,70
	Final			52 ¹		49	(29-83)	45	(19-64)	0,81
	Diferença Tf-Ti%			(13)	(-17 a -9)	(6)	(-44 a 25)	(7)	(-35 a 25)	0,87
Eletrorretinograma multifocal										
Amplitude N1	Inicial	0,54	(0,39-0,79)	0,54	(0,53-0,54)	0,42	(0,26-0,68)	0,41	(0,26-0,65)	0,007
	Final			0,31	(0,29-0,33)	0,38	(0,14-0,64)	0,33	(0,1-0,51)	0,37
	Diferença Tf-Ti%			(42)	(-45 a -38)	(18)	(-51 a 9)	(25)	(-64 a a24)	0,32
Amplitude P1	Inicial	1,69	(1,1-2,35)	1,5	(1,5-1,5)	1,33	(0,72-1,99)	1,29	(0,74-1,87)	0,16
	Final			1,5 ¹		1,35	(0,64-2,26)	1,23	(0,39-1,91)	0,55
	Diferença Tf-Ti%			(2,6) ¹		1,7	(-24 a 33)	6	(-39 a 49)	0,58

NOTA: **NEGRITO:** resultados anormais ou resultado com significância estatística. (1) sem intervalo de confiança. Na análise estatística, foram utilizadas equações de estimação generalizadas com correlação permutável entre os olhos, com distribuição marginal normal e função de ligação identidade. Quando há mais de 2 grupos e ocorre diferença, as análises são seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para comparar os grupos 2 a 2.

Com objetivo de avaliar a influência do tratamento imunossupressor em cada padrão de evolução, realizou-se, a seguir, análise dividindo os casos em quatro grupos: padrão A (um caso), padrão B sem tratamento adicional (dois casos), Padrão B com incremento de tratamento (três casos) e padrão C (sete casos) (**Tabela 30**). De maneira geral, observou-se que o **padrão B com tratamento adicional apresentou melhores resultados em relação aos outros padrões**. Se considerarmos a perda maior do que 30% entre o ERG inicial e final, pode-se dizer que o padrão B sem tratamento teve piora em três de nove parâmetros, o padrão A e C em um de nove parâmetros enquanto o padrão B com tratamento não teve piora em nenhum deles. **Considerando a variação nos resultados do ERG em porcentagem, encontradas entre o tempo final e inicial, diferença foi observada entre os padrões B com tratamento adicional e padrão C com significância estatística para alguns parâmetros (Tabela 30).**

Tabela 30 - Resultados dos eletrorretinogramas de campo total (ERGct) e multifocal (ERGmf) de 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, no início e término do seguimento, de acordo com o padrão de evolução com ou sem tratamento imunossupressor, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Parâmetros		Controle	Padrão A ⁽¹⁾ (n=1)	Padrão B sem tratamento ⁽²⁾ (n=2)	Padrão B com tratamento ⁽³⁾ (n=3)	Padrão C (4) (n=7)	p	
ERGct								
Escotópico								
Amplitude b	Inicial	211	238	194(111-231)	204 (152-226)	188 (46-265)	<0,001	3x4: p<0,001
	Final	(114-366)	247 (245-250)	146(88- 60)	201 (131-262)	143 (42-220)	0,04	
	Diferença TF-TI (%)		4(4 a 5)	(31)(-47 a 24)	6 (-36-30)	(24)(-42 a 274)	<0,001	3x4: p<0,001
Escotópico máx.								
Amplitude a	Inicial	300	190 (190-191)	189(122-258)	264 (161-302)	199 (29-327)	<0,001	3x4: p<0,001
	Final	(211-440)	199 (199-200)	138(96-147)	220 (157-291)	134 (26-282)	<0,001	3x4: p<0,001
	Diferença TF-TI (%)		4,7(4,2-5,2)	(36)(-48 a 16)	(4)(-23 a 7)	(30)(-50 a 410)	<0,001	3x4: p<0,001
Amplitude b	Inicial	510	434 (424-444)	465(345-557)	515 (449-553)	518 (89-625)	<0,001	3x4: p<0,001
	Final	(348-789)	476 (466-487)	339(295-383)	526 (364-620)	373 (137-525)	0,009	3x4: p=0,012
	Diferença TF-TI (%)			(32)(-40 a 11)	1,3(-19 a 14)	(20)(-38-319)	0,84	
Potencial oscilatório								
	Inicial	121	67,5 (67-68)	101(87-126)\	101 (65-120)	79 (19-175)	0,005	3x4: p=0,003
	Final	(92-228)	58 (56-60)	82 (31-130)	103(55-118)	83 (16-186)	<0,001	3x4: p<0,001
	Diferença TF-TI (%)		(14)(-18 a -10)	(13)(-75 a 28)	9 (-32 a 23)	(5)(-70-107)	<0,001	3x4: p<0,001
Fotópico								
Amplitude a	Inicial	50	46 (44-49)	39 (29-46)	54 (19-64)	32 (22-57)	<0,001	3x4: p<0,001
	Final	(34-89)	37 (35-40)	44 (25-55)	50 (31-76)	36 (10-48)	0,22	
	Diferença TF-TI (%)		(19)(-20 a -18)	18(-26 a 24)	0(-7 a 63)	0(-67 a 37)	0,26	

Continuação							
Parâmetros		Controle	Padrão A (1) (n=1)	Padrão B sem tratamento (2) (n=2)	Padrão B com tratamento (3) (n=3)	Padrão C (4) (n=7)	p
Fotópico							
Amplitude b	Inicial	227	202 (191-213)	173 (104-222)	166 (103-298)	168 (82-274)	<0,001
	Final	(106-367)	174 (173-176)	145 (84-180)	168 (128-291)	159 (69-264)	0,56
	Diferença TF-TI (%)		(13)(-17 a -9)	(20)(-35 a 14)	3,4(-15 a 24)	(17)(-35 a 35)	0,25
Flicker							
	Inicial	68	60 (57-63)	39 (24-52)	57(34-102)	51 (19-72)	0,45
	Final	(42-122)	52	30 (29-38)	58 (36-83)	45 (19-64)	0,12
	Diferença TF-TI (%)		(13)(-17 a -9)	(11)(-44 a 25)	(6)(-37 a 9)	(7)(-35 a 25)	0,96
ERGmf							
Amplitude N1	Inicial	0,54	0,54(0,53-0,54)	0,35 (0,26 -0,5)	0,57 (0,37-0,68)	0,41(0,26-0,65)	<0,001
	Final	(0,4-0,8)	0,31(0,29-0,33)	0,34 (0,14-0,47)	0,38 (0,27-0,64)	0,33(0,10-0,51)	0,43
	Diferença TF-TI (%)		(42)(-45 a -39)	(12)(-46 a 9)	(19)(-51 a 3)	(25)(-64 a 24)	0,53
Amplitude P1	Inicial	1,69	1,51	0,95 (0,72-1,33)	1,7 (1,01 -1,99)	1,29(0,74-1,87)	0,051
	Final	(1,1-2,35)	1,55	0,96 (0,64-1,41)	1,55 (0,89 -2,26)	1,23(0,39-1,91)	0,31
	Diferença TF-TI (%)		(2,65)	8,7(-24 a 11)	(4)(-21-33)	6(-39 a 49)	0,80

NOTA: **NEGRITO**: resultados anormais ou resultado com significância estatística. (1) sem intervalo de confiança. Na análise estatística, foram utilizadas equações de estimação generalizadas com correlação permutável entre os olhos, com distribuição marginal normal e função de ligação identidade. Quando há mais de 2 grupos e ocorre diferença, as análises são seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para comparar os grupos 2 a 2.

6 DISCUSSÃO

A história natural da doença de VKH tem sido reavaliada. Os avanços nos exames de imagem do segmento posterior permitiram o estudo da coroide com maior precisão e, por conseguinte, uma melhor compreensão da doença. A uveíte anterior sempre foi considerada a principal forma de recidiva inflamatória na fase crônica da doença. Atualmente, uveíte posterior pode ser detectada na fase crônica através dos sinais subclínicos na AIV (*dark dots* e *fuzzy vessels*)^{28,32} e na TCO (aumento da EC).⁴⁸⁻⁵⁰ Conhecer melhor estes parâmetros, permitindo definir sua relevância na monitorização da doença e da terapêutica, assim como estabelecer marcadores de gravidade de doença, representam um avanço substancial no acompanhamento e prognóstico destes pacientes. No presente estudo, a análise integrada dos parâmetros clínicos e subclínicos, acrescidos da avaliação da função visual pelo eletrorretinograma, de forma prospectiva, ampliaram o conhecimento sobre a história natural desta doença e nos permitiram interpretar com maior fundamento os sinais subclínicos de atividade. A seguir, enumeram-se as principais observações deste estudo para em seguida prosseguir-se numa discussão detalhada.

- 1) Sinais clínicos da inflamação (células na câmara anterior, coroidite difusa com descolamento seroso da retina), assim como a AV, evoluíram com melhora rápida em algumas semanas, como habitualmente descrito (parte I, item 5.1.2). Os parâmetros de atividade subclínicos, observados nos exames de imagem de retina e coroide na fase aguda inicial da doença, por sua vez, persistiram por tempos variados, mesmo com a quiescência dos sinais clínicos (parte I, item 5.1.2).

- 2) Piora inflamatória, clínica ou subclínica, observada a partir de seis meses do início da doença, aconteceu em 17 de 18 olhos (94%) da fase aguda no tempo médio de sete meses, durante regressão programada do corticoide oral na dose média de 0,3mg/kg/d (parte I, item 5.1.3).
- 3) As recidivas ou piora da inflamação detectadas pela presença de células na câmara anterior sugerem a presença de inflamação da coroide concomitante (64% dos casos) (parte I, item 5.1.3 e parte II, item 5.2.3).
- 4) Recidiva ou piora subclínica foi definida pela presença de sinais detectados nos exames de imagem de retina e coroide. Sugere-se que os sinais observados na TCO são mais confiáveis para, isoladamente, diagnosticar a presença de atividade inflamatória subclínica.
- 5) O acompanhamento dos pacientes permitiu visibilizar que uma minoria evolui sem nenhum sinal inflamatório (padrão A) e que a maioria apresenta recidivas, quer sejam detectadas somente com sinais subclínicos (padrão B), quer sejam com sinais clínicos (padrão C) (Parte I, item 5.1.3 e parte II, item 5.2.4).
- 6) Um marcador de evolução para o padrão C observado na parte I do estudo foi a espessura de coroide subfoveal aos 30 dias do tratamento: neste estudo, aqueles com espessura de coroide acima de 506µm tinham 83% de sensibilidade e 82% de especificidade de evoluir para o padrão C (Parte I, item 5.1.3).
- 7) A função visual nos pacientes com recidivas subclínicas apresentou flutuações, porém notou-se uma tendência à piora com a evolução da doença, particularmente quando, diante dessas recidivas os pacientes não eram submetidos a um incremento no tratamento (Parte I, item 5.1.4 e parte II, item 5.2.5). Ressalta-se, no entanto, que o intuito deste estudo não foi avaliar o efeito da intervenção terapêutica nos pacientes

estudados, porém a introdução de tratamento adicional em alguns deles permitiu sugerir que os casos com recidivas subclínicas (padrão B) devem ser tratados.

Sinais clínicos desaparecem rapidamente, sinais subclínicos podem permanecer por mais tempo!

Todos os pacientes incluídos desde a fase aguda da doença de VKH apresentaram-se com o quadro clássico caracterizado por coroidite difusa bilateral com uveíte anterior, DR seroso e hiperemia do disco óptico (**Tabela 8, Figura 1**).^{1,3} Na **AGF**, hiperfluorescência do disco óptico foi observada em 18 dos 18 olhos (100%), enquanto *pinpoints* e acúmulo de contraste nas áreas de DR seroso foram notados em nove dos 18 olhos (50%). Na literatura, o achado de hiperfluorescência do disco óptico é variável, sendo descrito em 67% a 76% dos casos, frequências menores do que a encontrada no presente estudo.^{33,52} Já o acúmulo de contraste foi descrito em frequência semelhante em 40 a 50% dos casos.^{33,52} Os achados iniciais à **AIV** como *fuzzy vessels* e *dark dots* foram observados em todos os olhos nesta amostra. Bouchenaki et al. e Herbort et al. encontraram resultados semelhantes; *dark dots* foram notados em 100% dos casos acompanhados (três e quatro casos, respectivamente), enquanto os *fuzzy vessels* foram observados na totalidade por Bouchenaki et al. e três de quatro casos por Herbort et al.^{28,59} Fardeau C. et al. descreveram lesões hipofluorescentes granulares de coroide (*dark dots*) aos 10 minutos em 12 de 13 pacientes (92%) na apresentação inicial da doença.²⁷ Okada A. et al. relataram hipofluorescência irregular de coroide na região macular em 12 de 15 olhos (80%) na fase aguda.⁵² A regressão dos *dark dots* no presente estudo caracterizou-se por ser parcial, ou seja, observou-se “atenuação” ou diminuição das lesões em todos os casos em um tempo mediano de 5 meses (2 a 9 meses). Mesmo aos 12 meses do início da doença, os *dark dots* ainda estavam presentes em todos os casos (**Tabela 9**). Herbort et al. relataram em seu estudo regressão mais efetiva deste sinal, descrevendo diminuição de 90% a total desaparecimento aos quatro meses a partir do

tratamento com corticoide inicial.²⁸ Bouchenaki et al., por sua vez, relataram diminuição maior que 50% aos 3±1 meses.⁵⁹ O tratamento inicial nos casos descritos por Herbort et al. e Bouchenaki et al. foi semelhante ao presente estudo com pulsoterapia com metilprednisolona 1000mg/d por três dias, seguido de corticoide oral em doses regressivas durante nove a 12 meses. Nos quatro casos descritos por Herbort et al., dois casos receberam tratamento adicional com ciclosporina A no primeiro mês após o início da doença.²⁸ Bouchenaki et al. não especificaram se, em algum dos três casos acompanhados desde a fase aguda, algum tratamento adicional à corticoterapia foi realizada.⁵⁹

Na **TCO**, todos os casos apresentaram EC aumentada na apresentação inicial. O aumento da EC acima do limite visível pelo aparelho dificultou a identificação do limite coróide-esclera e, desta forma, foi considerada acima de 1000µm (**Tabela 9**). Após introdução do tratamento, a diminuição da EC foi evidente e semelhante à relatada na literatura. Nakayama et al. utilizaram o mesmo aparelho Spectralis® (HRA+OCT, Heidelberg Engineering) para avaliação da coróide em oito pacientes (16 olhos) desde o início do quadro.⁴⁹ Da mesma forma, a EC na apresentação estava aumentada e não era possível definir o valor exato em nenhum caso, sendo, portanto, considerada acima de 1000µm. Nakai et al., em 2012, também avaliaram seis pacientes (12 olhos) na fase aguda utilizando, porém, para aferição da EC um protótipo HP-OCT.⁴⁸ Em todos os casos, não foi possível aferir a EC na apresentação, sendo considerado, portanto, como EC acima de 800µm. Com um mês de evolução, a EC diminuiu 60% em relação ao valor inicial no artigo de Nakayama et al., 47% no estudo de Nakai et al. e 55% no presente trabalho. No estudo atual e no estudo de Nakayama observou-se queda de 61% aos três meses com estabilização até os nove meses. Aos 12 meses, no entanto, Nakayama et al. notaram queda adicional, atingindo 67% em relação à EC inicial, enquanto Nakai et al. identificaram diminuição de 60% e o atual estudo 55% (**Tabela 9 e Figura 2**).^{48,49} Os dois autores relataram aumento da EC durante recidiva inflamatória em alguns casos.

Recidiva no tempo médio de sete meses durante regressão final do corticoide, alerta!

A partir de seis meses da abertura do quadro foram observadas **pioras da inflamação em 17 de 18 olhos (94%) (Tabelas 10 e 11)**. As pioras foram evidenciadas pela observação de sinais clínicos (células na CA e/ou MNVSR) em seis destes 17 olhos e somente por sinais subclínicos em onze destes 17 olhos. Recorrência clínica da doença, com inflamação de segmento anterior e com DR recorrente e tardio em alguns casos, já havia sido descrita por Rubsamen e Gass³ em 1991 em nove de 22 pacientes (41%) aos **três meses** e em 11 de 22 pacientes (50%) aos **seis meses**, após o início do quadro. Nestes casos, a dose inicial de corticoide sistêmico era de 80 a 100mg/d, com regressão num tempo médio de seis meses. Já nesta época, os autores relacionaram a recorrência inflamatória à **redução rápida e precoce do corticoide**. Essa observação reforçou a recomendação de que o uso do corticoide deve ter duração mínima de seis meses com o objetivo de se evitar recidivas. Herbolt et al. também haviam descrito recidiva à AIV (*dark dots* e extravasamento vascular ou *fuzzy vessels*) em três de quatro pacientes em um tempo médio de **7,8±2,8 meses**, durante regressão da dose média de corticoide para **13,2±6,3mg/d** (em um paciente de 60kg corresponde à dose de **0,22mg/kg/d**).²⁸ Nakai et al., em 2012, descreveram recidiva inflamatória em dois de seis casos (4 olhos) acompanhados desde a fase aguda.⁴⁸ O sinal observado foi o aumento da EC entre **três a cinco meses** de seguimento associado à reação de câmara anterior e DR seroso. Após a fase inicial, os autores notaram redução progressiva da EC atingindo o valor mínimo de 394±51µm, com aumento para 671±150µm durante a recidiva inflamatória; a dose média do corticoide em uso não foi citada. Ainda em 2012, Nakayama et al. observaram recidiva com espessamento de coroide em três de oito casos (5 olhos), sem outros sinais clínicos de reativação, num tempo mediano de **seis meses (variação de 2 a 9 meses)**, numa dose de corticoide entre 10 a 25mg/dia.⁴⁹ Os autores definiram recidiva do espessamento de coroide como aumento de pelo menos 100µm em relação ao menor valor prévio de EC. O valor de 100µm

foi baseado no desvio padrão da EC aos 30 dias (52 μ m), sendo este o momento com resolução do DR em todos os casos. Os autores ressaltaram que três de cinco olhos (60%) que apresentaram recidiva (aumento da EC) desenvolveram atrofia peripapilar, contra dois de onze olhos (11%) sem recidiva. Significância estatística não foi observada, porém, entre a recidiva do espessamento da coroide e o desenvolvimento de atrofia peripapilar aos seis meses de acompanhamento ($p=0,24$). Desta forma, é interessante ressaltar a **descrição de recidivas em quatro estudos diferentes, em períodos semelhantes** (período mediano de 6 meses, variação de 2 a 9 meses) de evolução da doença, durante a regressão da corticoterapia.^{3,28,48,49} Não há nenhum estudo prévio que tenha alertado para este fato, sendo que a única hipótese levantada nesses estudos é a interferência de uma redução de corticoide mais rápida do que se deveria.³ No nosso estudo, após a pulsoterapia com metilprednisolona, iniciava-se o uso de corticoide oral em dose de 1mg/kg/d com redução bastante lenta, sendo a dose 0,2 a 0,3 mg/kg/d mantida pelo período mínimo de 4 a 6 semanas (Pacientes e métodos, item 4.4, **Tabela 5**). **Sugere-se, portanto, baseado no presente estudo, que o período de sete meses após o início da doença e/ou o momento da regressão da corticoterapia para 0,3mg/kg/d, aproximadamente, devem ser observados com grande atenção.** Futuros estudos que permitam avaliar aspectos fisiopatogênicos da doença nesta fase poderão trazer mais fundamento a esta observação.

Células na câmara anterior um indicativo de inflamação da coroide em mais da metade dos casos!

Outro aspecto interessante é que a piora (**parte I, Tabela 10**) e/ou recidiva (**parte II, Tabela 25 e Figura 5**) da inflamação pode ser facilmente detectada pelos aspectos clínicos em alguns olhos, quer seja pelas células na câmara anterior, edema macular e/ou MNVSR. Sabe-se que a doença de VKH consiste em doença autoimune direcionada contra melanócitos. Recorrências inflamatórias são consideradas comuns desde as primeiras descrições da doença, porém eram caracteristicamente descritas como

reativações no segmento anterior¹ não sendo claro se ocorriam por exacerbação da reação inflamatória posterior ou redirecionamento do ataque autoimune após a destruição dos melanócitos do segmento posterior.¹⁰ Recorrências posteriores eram consideradas incomuns.^{1,3} No entanto, no nosso estudo, no que diz respeito à detecção de células na câmara anterior, foi possível apontar a concomitância de sinais subclínicos de inflamação posterior. Todos os olhos com células na câmara anterior na fase aguda (**Parte I, Tabela 10**) e mais da metade (64%) dos casos na fase não aguda apresentaram sinais subclínicos de atividade inflamatória no segmento posterior (**Parte II, Tabela 25**). Esta observação reforça a hipótese de que a **piora e/ou recidiva anterior pode estar atrelada à exacerbação da reação inflamatória posterior** (“ponta do *iceberg*”). Bacsal C et al. avaliaram 12 olhos de nove pacientes com doença de VKH e recidivas na câmara anterior. Em todos os casos observaram sinais de inflamação posterior na AIV, principalmente *fuzzy vessels* (91,7%). *Dark dots* foram notados em quatro olhos. Todos os casos receberam imunossupressão sistêmica com desaparecimento dos *fuzzy vessels* em todos os olhos, mas persistência dos *dark dots*.³² Estudo retrospectivo realizado no presente serviço (atualmente em fase final para envio para publicação) observou 16 olhos de 10 pacientes com doença de VKH e células na câmara anterior. Em 15 de 16 olhos, pelo menos um sinal de inflamação posterior subclínica foi notado, sendo os *dark dots* o sinal mais comum em 14 de 16 olhos (87,5%).

Interessante notar que nos três pacientes (cinco olhos) da fase não aguda com células na CA em somente um olho, no olho contralateral sinais subclínicos de inflamação estavam presentes em cinco de seis olhos (83%). (**Tabela 25**). **Tal achado tem relevância ao indicar que a presença de células na câmara anterior está associada à inflamação posterior** (“ponta do *iceberg*”), mas o inverso não é verdadeiro, ou seja, não se pode excluir inflamação posterior subclínica diante da ausência de manifestação clínica de segmento anterior.

Desta forma, no presente estudo, fica evidente, tanto nas fases aguda como na não aguda, a caracterização da recidiva anterior da

inflamação como sendo a “ponta do *iceberg*” de uma inflamação mais difusa. Esta observação direciona fortemente à orientação de que, diante de reativação anterior, tratamento imunossupressor sistêmico deve ser considerado.

Recidivas subclínicas, como detectar?

No que concerne aos olhos sem sinais clínicos de piora e/ou recidiva, o presente estudo demonstrou que vários sinais subclínicos podem ser observados em momentos simultâneos ou não. Os eventos fisiopatológicos na doença de VKH ajudam a compreender estes sinais subclínicos. Inicialmente, o aumento na permeabilidade vascular (observados como *fuzzy vessels* na AIV) leva ao espessamento do trato uveal (aumento da EC) e inflamação caracteristicamente não necrosante.²⁹ Pode-se observar ainda a infiltração de células mononucleares, especialmente linfócitos, intercalados com agregados focais de histiócitos epitelióides e células gigantes multinucleadas, formando granulomas na coróide, representando provavelmente os *dark dots*.²⁹ Os vários exames se complementam na avaliação da atividade inflamatória vigente. Cabe destacar, no entanto, que alguns sinais são difíceis de serem avaliados sendo tal fato demonstrado pela pobre concordância entre os leitores (**Parte II, item 5.2.2, Tabela 21**). A acessibilidade ao exame a ser realizado e a dinâmica intrínseca ao sinal devem ser considerados. Alguns aspectos peculiares de cada exame serão comentados a seguir.

As alterações detectadas pela **AGF** são bem definidas na fase aguda da doença de VKH. No entanto na fase não aguda, as descrições na literatura são escassas.^{33,52} As alterações observadas no presente estudo na fase não aguda foram hiperfluorescência do DO, extravasamento perivascular e edema macular. Embora os dois primeiros sinais tenham sido de difícil leitura, refletida pela pobre concordância entre os leitores (**parte II, Tabela 21**), em exames sequenciais no mesmo paciente eles puderam ser mais facilmente observados (**Tabela 22**). Neste estudo, apesar da baixa frequência dos sinais subclínicos detectados pela AGF (**Tabelas 11 e 23**) e da dificuldade de leitura, ressaltamos que é um **exame de fácil acesso ao paciente e ao médico e que pode ajudar na caracterização da recidiva**

da inflamação. No estudo de Arellanes-Garcia et al. hiperfluorescência do disco óptico foi observada em 73% dos casos crônicos (total de 11 casos) e em 40% dos casos convalescentes (total de 30 casos); hiperfluorescência dos vasos retinianos (vasculite retiniana) foi descrita em 18% e 3% dos casos crônicos e convalescentes, respectivamente. Em todos os casos com hiperfluorescência perivascular o envolvimento foi de segmentos isolados dos vasos, no equador e periferia.³³

As alterações detectadas pela **AIV** foram as mais frequentes tanto na parte I como na parte II. Tanto os *dark dots* como *fuzzy vessels* são sinais com leitura difícil refletida pela pobre concordância entre os leitores (**parte II, Tabela 21**). Os *dark dots* refletem a presença de granuloma de espessura total ou parcial na coroide enquanto os *fuzzy vessels* refletem o aumento da permeabilidade dos vasos da coroide.^{28,60} Os *dark dots* são os sinais que mais tardiamente desaparecem em pacientes acompanhados desde a fase inicial, podendo ser considerados sinais com dinâmica lenta ou *slow-motion*, enquanto os *fuzzy vessels* desaparecem bem mais rapidamente, podendo ser considerados sinais com dinâmica rápida ou *fast-motion*.^{28,59} Consta na literatura, que os *dark dots*, dentre os sinais de atividade de doença detectados pela AIV, são os de mais fácil detecção e leitura.²⁸ A AIV trouxe conhecimentos sobre a inflamação da coroide até recentemente obscuros e têm sido, para muitos autores, o cerne para monitorização da atividade da doença de VKH e seu tratamento.⁸ No presente estudo, assim como em estudos prévios do nosso grupo, *dark dots* foram detectados na grande maioria dos pacientes.⁶¹ No entanto, o estudo atual ressalta dois aspectos no que diz respeito a este sinal subclínico: **longa permanência dos *dark dots* nos pacientes acompanhados desde a fase aguda e baixa concordância na leitura deste sinal.** Deve-se considerar a possibilidade que a presença tão frequente dos *dark dots* não signifique inflamação ativa, mas somente um granuloma em processo involutivo.³⁰ Dessa forma na parte II do estudo, este sinal foi subtraído numa análise inicial mantendo-se somente aqueles que obtiveram concordância substancial na leitura. No entanto, na parte I do estudo, este sinal, bem como outros com

concordância na leitura pobre ou sutil, foram mantidos e analisados como sinais subclínicos de inflamação. Essa dicotomia de valores para alguns sinais foi consciente. Na parte I do estudo, pacientes foram incluídos desde a fase aguda, sendo todos os sinais muito mais exuberantes e, portanto, de mais fácil leitura, sendo realizados sempre em tempo real para possibilitar a adequada condução terapêutica. Além da maior exuberância dos sinais inflamatórios, as leituras foram sempre sequenciais, isto é comparativas com exames anteriores, facilitando a análise das imagens. A avaliação de concordância nesta fase do estudo não foi realizada. Na parte I do estudo, observou-se que estes sinais subclínicos nunca se apresentaram isoladamente, mas sempre concomitantemente com outro sinal, reforçando a importância destes sinais como indicativos do status inflamatório. Desta forma, considerando todas as ressalvas apresentadas neste estudo, acrescidas da não universalidade da AIV e do seu custo, nos permitem, no presente momento, sugerir que: a) **as informações obtidas pela AIV sejam sempre analisadas em conjunto com a clínica e outros sinais subclínicos; e, b) outros sinais subclínicos possam ser usados em substituição aos obtidos pela AIV.**

A principal alteração observada na **TCO** foi a variação na espessura da coróide. Este sinal teve concordância substancial ou quase perfeita entre os leitores (**parte II, Tabela 21**) e pode ser considerado um sinal *fast-motion*. A boa concordância entre os leitores refletiu a boa reprodutibilidade da medida da EC já relatada por inúmeros autores.^{62,63} A variação na EC foi observada nas recidivas por diversos autores como Nakai et al. e Nakayama et al.^{48,50} Assim, o presente estudo prospectivo apontou para a importância deste sinal nas recidivas subclínicas, sendo detectado em sete de nove pacientes na parte I e em nove de 20 pacientes na parte II deste estudo. **A TCO é um exame de fácil acesso, tanto para o médico como para o paciente e, no presente estudo, foi considerado de grande valor no monitoramento da doença de VKH, considerando a reprodutibilidade e consequente confiabilidade deste sinal.**

Alguns comentários específicos quanto a dois sinais, o edema de mácula e a MNVSR serão apresentados. Estes sinais podem ser clínicos e/ou subclínicos e podem ser detectados pelos vários exames utilizados no presente estudo. Quando considerados como subclínicos, a detecção destes sinais tiveram alta concordância entre leitores mascarados, tanto na detecção pela AGF como na detecção pela TCO. MNVSR é comumente considerada uma complicação decorrente da ruptura na membrana de Bruch sendo o desenvolvimento dela em si um resultado da inflamação crônica, isquemia, ou ambas.^{64,65} No entanto, o acompanhamento de sete olhos com MNVSR num seguimento mínimo de 12 meses (manuscrito a ser submetido) juntamente com evidências na literatura associam de modo muito consistente a MNVSR à **atividade inflamatória persistente**, sendo este um fator importante na manutenção e atividade desta alteração, sendo, portanto, imprescindível a imunossupressão sistêmica juntamente com a terapia antiangiogênica intravítrea. Desta forma, neste estudo MNVSR foi considerada como um sinal indireto de inflamação.

Assim, no presente trabalho, observou-se que as recidivas subclínicas podem ser detectadas através de vários exames. No momento atual visibilizou-se a importância das alterações da espessura de coroide na TCO pela acessibilidade do exame, por ser um sinal de rápida resposta (*fast-motion*) e por ter concordância substancial na leitura. Os demais sinais contribuem para detecção destas recidivas, principalmente se avaliados sequencialmente, incluindo aqueles observados na AGF e na AIV, devendo ser, no entanto, valorizados com cautela. Na parte II do presente estudo, os exames de imagem foram lidos por três leitores mascarados para os dados clínicos e foi possível evidenciar a dificuldade na leitura de vários destes exames.

Padrões de evolução distintos entre os pacientes?

O desenho prospectivo, tanto de pacientes acompanhados desde o início da doença na fase aguda, como de pacientes incluídos na fase não aguda, com seguimento mínimo de um ano, permitiu delinear três padrões de evolução baseados nas características das recidivas. As recidivas ou

piora inflamatória foram baseadas em sinais clínicos e/ou subclínicos. Esta análise foi feita por olhos dos pacientes já que nem sempre ambos os olhos seguiam o mesmo padrão. Olhos sem nenhuma recidiva clínica e subclínica foram denominados com padrão A; aqueles somente com recidiva subclínica, com padrão B; e, aqueles com recidiva clínica, padrão C. Recidiva clínica foi caracterizada pela presença de células na câmara anterior, edema macular e/ou MNVSR.

Na parte I do estudo, observou-se que somente um olho não apresentou recidiva clínica ou subclínica (padrão A), enquanto seis olhos (33,5%) apresentaram recidiva com sinais clínicos (padrão C) e 11 olhos (61%) apresentaram recidiva com sinais subclínicos somente (padrão B). Na parte II, observou-se seis olhos (15%) sem recidiva clínica ou subclínica (padrão A), 22 olhos (55%) com recidiva clínica (padrão C) e 12 olhos (30%) com recidiva somente subclínica (padrão B). No estudo recentemente publicado pelo Serviço de Uveítes do HCFMUSP, em uma avaliação retrospectiva do curso da doença em 29 pacientes com doença de VKH, descreveu-se que 23 casos (71%) tinham doença crônica-recidivante enquanto seis casos (21%) apresentaram a forma aguda-resolvida. Importante destacar que nesse estudo não foram consideradas alterações nas AIV, TCO ou eletrorretinográficas.²⁰ Fazendo um paralelo com o estudo atual, os olhos com padrão C refletem o grupo com doença crônica/recidivante, enquanto os olhos com padrão B estão incluídos naqueles com doença aguda/resolvida. **Os vários estudos que se referem à cronicidade da doença, à semelhança do estudo retrospectivo do presente Serviço, utilizaram, como critério exclusivo de definição as recorrências clínicas**, mais comumente uveíte anterior e, em alguns casos, o descolamento seroso de retina. Rubsamen e Gass relataram que 43% dos casos evoluíram com uveíte anterior crônica na sua amostra;³ Chee et al. descreveram que um terço dos casos (28 de 78 pacientes, 36%) que receberam tratamento inicial, antes de 15 dias do aparecimento dos sintomas, com corticoide em altas doses evoluíram com recorrências de uveíte anterior;²¹ Tugal-Tutkun et al. observaram que 95% (18 de 19 casos)

dos casos que se apresentaram na fase aguda evoluíram com atividade inflamatória crônica na câmara anterior.⁶⁶ Neste último trabalho, os autores atribuíram a alta taxa de cronicidade à retirada precoce da corticoterapia oral (tempo menor do que seis meses). O presente trabalho sugere que as fases classicamente descritas como convalescente e crônica poderiam ser reclassificadas em "sem inflamação clínica e subclínica" (convalescente, padrão A), "inflamação subclínica" (padrão B) e "inflamação clínica" (crônica/recorrente, padrão C). Este grupo com **inflamação subclínica deve ser o foco de atenção para estudos futuros**.

Na busca de fatores que pudessem predispor à cronicidade, quer detectada pelos sinais clínicos, quer detectada pelos sinais subclínicos, observou-se que não houve diferença entre os grupos no que diz respeito à: idade no início da doença, gênero, AV inicial e presença do alelo HLA-DRB1*0405 (**parte I, Tabela 12; parte II, Tabela 26**). Na parte I do estudo, as duas principais características diferenciais entre os dois grupos foram o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento e a espessura de coroide aferida aos 30 dias do início do tratamento, esta última com significância estatística ($p=0,02$). Estes itens serão discutidos em outra sessão. Na parte II do estudo, constatou-se que doentes com padrão C apresentavam características de doença mais grave baseado na maior frequência de FO grave (60% no padrão C versus 17% no padrão B, **Tabela 26**) e uso mais frequente de imunossupressor na inclusão no estudo (50% no padrão C versus 17% no padrão B, **Tabela 26**), embora sem significância estatística.

Espessura de coroide aos 30 dias de doença, fator prognóstico para evolução com recidivas clínicas!

No parte I do presente estudo, o fator "tratamento" foi padronizado em todos os pacientes no que diz respeito à dose e via de acesso (pulsoterapia com metilprednisolona seguido de prednisona oral 1mg/kg/d) e redução gradual e lenta (tempo total médio de 15 meses). No entanto, o tempo para início do tratamento diferiu, sendo que foi menor no padrão B do que no

padrão C (13 vs 27 dias). Apesar de não ter alcançado significância estatística ($p=0,29$), pode-se sugerir que o dado tem relevância clínica. Alguns estudos têm apontado para a importância do tratamento precoce para um bom prognóstico.^{11,21} Chee et al. relataram que o tempo para início do tratamento com corticoides em altas doses inferior a 15 dias estaria relacionado a menor chance de evolução para cronicidade.²¹

Foi extremamente relevante a observação que, aos 30 dias após o início do tratamento, a **EC maior que 506µm indicava maior chance de evoluir para o padrão C com 83% de sensibilidade e 82% de especificidade (parte I, Tabela 12)**. Nakayama et al. relataram resultado semelhante, quando descreveram que seis de oito olhos com EC maior que 550µm com sete dias após início do tratamento desenvolveram atrofia peripapilar aos 12 meses, enquanto nenhum dos oito olhos com EC menor que 550µm com sete dias evoluiu com atrofia peripapilar ($p=0,0003$).⁴⁹ Sabe-se que a atrofia peripapilar está relacionada à pior função visual.⁶ Especula-se que a menor redução da EC após o tratamento inicial estaria relacionada a pior resposta individual à terapia com corticoide ou a uma doença de caráter mais agressivo, e, conseqüentemente, pior evolução.

Função visual pelo eletrorretinograma subnormal aos 24 meses!

A função visual apresentou evidente melhora durante o primeiro ano de seguimento. A **avaliação eletrorretinográfica** com um mês de doença demonstrou depressão difusa da função de cones e bastonetes detectada tanto pelo ERGct como pelo ERGmf (**Tabela 13 e Apêndice 8**). Aos 12 meses, apesar da melhora na função dos fotorreceptores, diversos parâmetros permaneceram diminuídos em relação aos controles normais (**Tabela 13**). Somente dois casos (casos 1 e 4) apresentaram todos os resultados do ERGct dentro da normalidade aos 12 meses. Todos os sete casos restantes apresentaram pelo menos dois parâmetros do ERGct com resultado abaixo do normal (**Apêndice 1**). Mesmo aos 24 meses, estas alterações persistiram em relação ao grupo controle. Os poucos estudos que avaliaram a função da retina de forma sequencial desde a fase aguda

apontaram para a realidade de que, embora houvesse melhora da AV, a função dos fotorreceptores permanecia alterada em alguns pacientes.^{4,53,67,68} Yang et al. acompanharam 22 olhos de 11 pacientes desde a fase aguda com ERGmf e descreveram melhora parcial aos 12 meses, com persistência de resultados subnormais nas amplitudes de N1 e P1 nos anéis 1 e 2, apesar de boa AV.⁴ Nagaya et al. acompanharam quatro casos na fase aguda da doença de VKH, com eletroculograma e ERGct seriadamente durante pelo menos 12 meses.⁶⁸ Nesta série de casos, dois dos quatro casos (50%) apresentaram amplitudes reduzidas das ondas *a* e *b*, além de potenciais oscilatórios quase extintos na abertura do quadro. Um dos dois casos (25%) não apresentou recuperação total dos parâmetros do ERGct, bem como do eletrooculograma. A partir do conhecimento à época, os autores destacaram a possibilidade de que lesão da retina interna na fase aguda, mais especificamente de neurônios retinianos, era o fator responsável pela recuperação parcial dos parâmetros do ERGct ao término de 12 meses, uma vez que a lesão estabelecida era permanente e irreversível.⁶⁸ **Nota-se, portanto, que na doença de VKH a melhora da função visual é observada com o tratamento inicial ao longo do primeiro ano, não sendo infrequente, no entanto, resultados subnormais em relação aos controles normais ao término de 12 meses.**

Na análise dos seis casos que tiveram o seguimento completo de 24 meses (**Tabelas 14 e 15**), foi possível perceber que o resultado eletrorretinográfico foi pior significativamente nos pacientes que não tiveram nenhum incremento de tratamento. Este aspecto será discutido com mais detalhes nos próximos parágrafos.

Qual o significado e a importância de inflamação subclínica (padrão B)?

Resultados funcionais baseados nos parâmetros do ERGct e ERGmf despertaram o início do entendimento da importância ou não dos sinais subclínicos em um paciente com doença de VKH.

Na parte I do estudo, observou-se que os parâmetros de ERG apresentavam flutuações durante o seguimento (**Tabela 10**), fato que levantou a possibilidade de que essas **alterações funcionais** fossem transitórias e, portanto, **reversíveis**. **Dessa forma, a valorização do ERG na definição do prognóstico funcional tornou-se** questionável. No entanto, o desenho prospectivo e sequencial de seguimento até 24 meses (até a presente análise) permitiu visibilizar alguns aspectos muito interessantes.

Na **parte I, Tabela 16**, notou-se que no primeiro mês de doença os olhos classificados como padrão B tinham amplitudes significativamente menores que os olhos classificados como padrão C, levando à especulação de que a doença nestes olhos já era mais grave desde o início. Houve melhora nos dois padrões de evolução com 12 meses, permanecendo menor no padrão B em relação ao padrão C. No 24.^o mês, enquanto os olhos no grupo C tiveram, na média, um incremento na função dos fotorreceptores, os olhos no grupo B apresentaram uma piora de forma significativa. O padrão C apresentou piora mais intensa quando comparado ao padrão B somente no ERGmf nesse período entre 12 e 24 meses.

Neste momento, vale relembrar que todos os casos com recidiva clínica (padrão C) receberam incremento na terapia sistêmica, quer seja com aumento da corticoterapia, quer seja com introdução ou aumento de imunossupressão. Além dos sinais clínicos, a presença de sinais angiográficos e/ou piora nos parâmetros de ERG (como definido anteriormente, isto é, maior que 30% em duas avaliações consecutivas) foram indicativos de terapia sistêmica adicional. Desta forma, foi possível avaliar olhos com sinais subclínicos (padrão B) com e sem acréscimo no tratamento, e, olhos com sinais clínicos (padrão C), naturalmente com incremento no tratamento (**Tabela 17**).

Assim, apesar do pequeno número de olhos incluídos em cada grupo, na parte I do estudo e, embora o presente estudo não tivesse como objetivo avaliar a eficácia da intervenção terapêutica nos pacientes incluídos, foi possível demonstrar que **olhos com padrão B sem tratamento adicional (quatro olhos) tiveram maior piora na função, tanto comparativamente**

aos olhos padrão C (quatro olhos, sempre tratados), como aos olhos padrão B com tratamento (quatro olhos, Tabela 17), e, portanto, a indicação de terapia sistêmica nestes casos deve ser considerada.

Na **parte II** do estudo, observou-se que a função visual no grupo com **padrão C** estava comprometida no término do acompanhamento, **apresentando piora mais importante** durante o tempo de seguimento comparativamente ao **padrão B com tratamento** adicional. Este último, apresentou os melhores resultados eletrorretinográficos no final do seguimento, enquanto o **padrão B sem incremento no tratamento**, apresentou resultado final e piora funcional semelhante ao padrão C. Sugere-se, portanto, que o grupo com sinais subclínicos, se não tratado, poderá evoluir funcionalmente como o padrão C (**Tabelas 28 e 29**).

Alguns pontos, no entanto, devem ser ponderados em relação à conclusão do presente estudo de que **pacientes com inflamação subclínica (padrão B) devem ser tratados**. Tratar pacientes com a doença clinicamente quiescente, AV de 20/20 e sem queixas visuais impõe, tanto para médicos, como para pacientes, uma reflexão e análise de custo-benefício. Algumas evidências pró-tratamento podem ser citadas como: piora funcional neste grupo de doentes (inflamação subclínica sem tratamento); o descompasso entre a boa AV e a função visual subnormal no ERG, além do desaparecimento dos sinais subclínicos diante de um tratamento imunossupressor sistêmico (“inflamação zero”).⁸ Em contrapartida a estas evidências, deve-se levar em consideração o potencial de efeitos colaterais graves pela terapêutica imunossupressora e o questionamento se a função visual medida pelo ERG no presente estudo, reflete um estado definitivo funcional ou não. Assim, embora não seja possível definir, neste momento, a reversibilidade da piora funcional, os resultados aqui apresentados indicam que a presença destes sinais subclínicos devem ser considerados como parâmetros importantes na decisão de intervir com incremento na imunossupressão sistêmica. Ainda não é possível estabelecer, no entanto, se todos os sinais subclínicos devem ser igualmente valorizados e tratados da mesma forma e com a mesma intensidade.

Mudanças propostas para o acompanhamento dos pacientes com doença de VKH baseado nos resultados do presente estudo

Como discutido previamente, a progressão fundoscópica para despigmentação difusa e atrofia peripapilar, com a consequente perda funcional observada em casos de VKH aparentemente quiescentes, trouxe à tona a possibilidade de que inflamação subclínica não esteja sendo identificada e, em consequência, inadequadamente tratada.^{5,7,31} Nos últimos anos, a busca por sinais de inflamação subclínica tem sido incessante, procurando identificar quais são estes sinais, qual a real importância de cada um deles na progressão da doença, como devem ser tratados e como deve ser o monitoramento do tratamento imunossupressor. Diversos trabalhos têm sido publicados na tentativa de esclarecer estes fatos, em especial, estudos que valorizam a identificação precoce de determinados sinais à AIV como os *dark dots* e *fuzzy vessels*. Tais estudos reforçam a necessidade de tratamento imunossupressor intensivo, tendo como objetivo o desaparecimento destes sinais, acreditando evitar assim, a evolução para fundo em pôr do sol e a perda funcional previamente descrita.⁸ No entanto, em trabalhos realizados anteriormente no presente serviço, notou-se baixa concordância na identificação dos sinais propostos à AIV por vários leitores. Esta dificuldade na leitura não foi descrita por nenhum outro trabalho até o presente momento, fato que estimulou nova análise da concordância no presente estudo, desta vez, prospectivamente e de maneira mascarada. Observou-se que a concordância entre os leitores foi substancial (kappa 0,61-0,80) somente para edema macular à AGF e TCO, MNVSR à TCO, bem como para medida da EC. A leitura dos *dark dots* e *fuzzy vessels* à AIV, bem como o extravasamento perivascular e hiperfluorescência do disco óptico à AGF obtiveram concordância pobre ou sutil (kappa <0 a 0,20). A avaliação evolutiva, comparativa entre exames sequenciais, determinou concordância discretamente melhor para o extravasamento do disco óptico (kappa da leitura individual de 0,14 para 0,34). **A baixa concordância constatada, trouxe preocupação acerca do impacto da inclusão destes sinais no acompanhamento padrão dos casos de VKH e a indicação de**

tratamento imunossupressor intensivo diante da observação deles, na prática diária. Considera-se que a leitura de um sinal inflamatório deve ser fácil e inequívoca quando realizada por qualquer médico oftalmologista. Portanto, a avaliação destes sinais subclínicos entre 3 leitores mascarados, trouxe à tona a dificuldade na caracterização destes sinais e a possibilidade de indicação de tratamento imunossupressor sem necessidade.

O aumento da EC, mostrou-se um sinal confiável e com dinâmica rápida (*fast-moving*), que poderá ser considerado na detecção de inflamação subclínica na doença de VKH. Além disso, consiste em sinal de fácil execução, sem custo adicional por exame e não invasivo. Está diretamente relacionado à fisiopatogenia da doença de VKH, doença que ataca primariamente a coroide, levando ao aumento da permeabilidade vascular e espessamento desta estrutura, como demonstrado por diversos estudos anteriores.^{48,50,69} Deve-se ter o cuidado, somente, de realizar a análise comparativa da EC no mesmo local da medida anterior e em relação ao próprio indivíduo, uma vez que a EC pode ser influenciada por diversos fatores,⁷⁰⁻⁷² dentre eles a duração da doença de VKH^{48,50}. Assim, o aumento da EC poderia passar despercebido se comparado ao indivíduo normal.

Todos os casos (17/18 olhos) acompanhados desde o início do quadro na fase aguda, tratados conforme recomendado na literatura atual^{42,73} com pulsoterapia com metilprednisolona e corticoide via oral em doses lentamente regressivas, apresentaram recidivas clínicas ou subclínicas aos 7 meses de seguimento, quando houve redução da corticoterapia oral para dose média de 0,3mg/kg/d. Além disso, o resultado funcional obtido no ERGct e ERGmf foi inferior ao grupo controle aos 12 meses quando considerada a média de todos os valores. A avaliação individual, permite perceber que somente 2/9 casos (22%) apresentaram resultados normais no ERGct e somente 4/9 casos (44%) no ERGmf. Estes dois fatos levam a questionar se o tratamento inicial, atualmente preconizado é adequado e suficiente. A dose inicial, a velocidade de retirada do corticoide, a indicação de imunossupressão precoce, devem ser reavaliadas. Baseado nos dados

obtidos neste estudo, a impressão atual é de que **o “tratamento ideal” não é universal, ou seja, ele não é igual para todo paciente**. Pelo contrário, a terapia deve ser individualizada e intensificada nos casos com maior gravidade e/ou pior resposta ao tratamento. Kawaguchi et al. sugeriram que, diante de DR seroso e edema do DO, deve-se adicionar ciclosporina ao esquema de corticoide padrão, no primeiro mês de tratamento.³¹ Baseado nos achados desta fase inicial do estudo, foi possível identificar um fator relacionado ao prognóstico e progressão para o padrão C (de maior gravidade na parte II do estudo): **a EC aos 30 dias, para a qual um ponto de corte de 506µm** foi obtido ($p=0,02$). Assim, pode-se sugerir que os casos que apresentarem EC acima de **506µm** com 30 dias de tratamento, se beneficiariam em receber **imunossupressão sistêmica mais duradoura para melhor controle da doença**. Sugere-se que **a introdução de imunossupressão propriamente dita, redução mais lenta do corticoide oral nas fases finais ou novo ciclo de corticoide em altas doses, deve ser considerada nestes casos**. Mais ainda, estudos futuros devem buscar a identificação de outros sinais iniciais que possam guiar a intensidade do tratamento imunossupressor necessária em cada caso.

A continuidade do presente estudo prospectivo, com o seguimento destes pacientes pelo próximos anos, poderá consolidar os resultados aqui apresentados, além de acrescentar novas considerações ao conhecimento da doença de VKH. De fato, este estudo trouxe à tona novos conceitos, que podem ajudar na compreensão da doença de VKH e principalmente, auxiliar no manejo adequado destss casos, com o intuito de preservar a função visual.

7 CONCLUSÕES

O estudo prospectivo em pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase aguda, com tratamento inicial padronizado, e não aguda por tempo mínimo de seguimento de 12 meses, permitiu chegar às seguintes conclusões:

7.1 Parte I

- 7.1.1 Os sinais inflamatórios angiográficos e tomográficos (sinais subclínicos) detectados no início da doença permaneceram por períodos variáveis e flutuaram durante o período de seguimento. *Dark dots* foram os sinais mais frequentes nos períodos de piora inflamatória e ainda estavam presentes aos 12 meses de seguimento.
- 7.1.2 Três padrões de evolução foram observados: padrão A sem nenhum sinal de piora (um olho, 5%), padrão B apenas com sinais subclínicos de piora (11 olhos, 61%) e padrão C (6 olhos, 33%) com sinais clínicos de piora. Esta piora da inflamação detectada em 94% dos olhos, aconteceu em média sete meses após o início do tratamento, durante regressão do corticoide oral quando a dose média em uso era de 0,3mg/kg/d.
- 7.1.3 No presente estudo, a espessura de coróide acima de 506µm, após 30 dias do início da corticoterapia em altas doses, mostrou-se um fator com sensibilidade e especificidade acima de 80% na identificação dos casos que evoluíram com recidivas clínicas (padrão C).

7.1.4 Apesar da recuperação da acuidade visual logMar 0 (20/20) em 89% dos olhos, o estudo eletrorretinográfico demonstrou resultado funcional subnormal aos 12 meses que se manteve aos 24 meses, indicando comprometimento generalizado de fotorreceptores, sem predileção por cones ou bastonetes. Tratamento adicional nos casos com inflamação subclínica (padrão B) proporcionou um melhor resultado funcional em relação aos casos com inflamação subclínica não tratados.

7.2 Parte II

7.2.1 Na ausência de qualquer sinal clínico de inflamação, *dark dots* foram observados em 91% das visitas, sinais inflamatórios na AGF foram notados em 50% dos episódios, sendo o extravasamento perivascular o sinal mais frequente, e sinais à TCO foram observados em 32% das avaliações.

7.2.2 Os sinais subclínicos observados na TCO como **o aumento da espessura de coroide e detecção de edema macular** associado ou não à **membrana neovascular sub-retiniana** apresentaram concordância substancial entre os leitores, sugerindo que **podem ser utilizados de maneira confiável para detecção das recidivas inflamatórias subclínicas**. Os sinais detectados na AGF e na AIV mostraram-se de difícil leitura, sendo mais facilmente observados em leituras evolutivas.

7.2.3 Três padrões de evolução foram observados: **padrão A** (3 casos, 15%) sem recidivas inflamatórias; o **padrão B**, com recidivas somente subclínicas (6 casos, 30%) e o **padrão C**, com reativações clínicas da doença (11 casos, 55%). A detecção clínica de células na câmara anterior, esteve associada a atividade subclínica no segmento posterior em 2/3 dos casos.

7.2.4 Somente seis olhos (23%) apresentaram resultados eletrofisiológicos normais em relação ao grupo controle ao término do seguimento e 77% dos olhos tiveram piora funcional durante o acompanhamento. **O padrão C apresentou piores resultados** funcionais na inclusão comparativamente ao padrão B, bem como piora mais intensa durante o tempo de seguimento, apesar do tratamento imunossupressor. Os casos com recidiva subclínica (padrão B) sem tratamento adicional apresentaram piora semelhante ao padrão C, enquanto os casos que receberam incremento ou introdução de tratamento imunossupressor cursaram com estabilização ou melhora no exame eletrofisiológico.

O presente estudo com a inclusão de pacientes com menor tempo de doença (parte I) e de pacientes com doença por período mais longo de evolução (parte II) trouxe evidências da necessidade de revisão do tratamento nas situações com persistência da atividade inflamatória tanto diante de sinais clínicos como de sinais subclínicos, especialmente àqueles detectados na TCO. Tais evidências são:

- alta frequência de pacientes com inflamação clínica e/ou subclínica,
- piora funcional mais evidente em pacientes com inflamação subclínica sem tratamento adicional e
- piora funcional de pacientes com inflamação clínica e tempo de doença mais longo.

8 REFERÊNCIAS

1. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(4):265-292.
2. Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE, Rao NA. Variations in clinical features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Retina* 1991;11(3):275-280.
3. Rubsamen P, Gass J. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome Clinical Course, therapy and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol*. 1991;11:682-687.
4. Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W, Kijlstra A. Study of macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):767-771. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.044.
5. Suzuki S. Quantitative evaluation of "sunset glow" fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(4):327-333.
6. Chee S-P, Luu CD, Cheng C-L, Lim W-K, Jap A. Visual function in Vogt-Koyanagi-Harada patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(8):785-790. doi:10.1007/s00417-005-1156-3.
7. Keino H, Goto H, Usui M. Sunset glow fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease with or without chronic ocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(10):878-882. doi:10.1007/s00417-002-0538-z.
8. Bouchenaki N, Herbort CP. Indocyanine green angiography guided management of vogt-koyanagi-harada disease. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(4):241-248.
9. Herbort CP, Mochizuki M. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2-3):67-79. doi:10.1007/s10792-007-9083-4.
10. S Sugiura. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1978;22:9-35.
11. Yamamoto, JH; Damico, FM; Hirata, CE; Kubo, PY; Goldberg, AC; Kalil, J; Olivalves E. Epidemiological and Clinical Features of Brazilian Patients with Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. In: *Proceedings Do Vth International Symposium on Uveitis, Argentina.*; 2000:175-178.

12. Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1980;90(1):69-75.
13. Mondkar S V, Biswas J, Ganesh SK. Analysis of 87 cases with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 44(3):296-301.
14. Kitaichi N, Horie Y, Ohno S. Prompt therapy reduces the duration of systemic corticosteroids in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1641-1642. doi:10.1007/s00417-008-0869-5.
15. Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised Diagnostic Criteria for Vogt-Koyanagi-Harada Disease: Report of an International Committee on Nomenclature. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:647-652.
16. Ohguro N, Sonoda K-H, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(5):432-435. doi:10.1007/s10384-012-0158-z.
17. Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdalla M, Matsumura M MM. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol*. 2004;67:139-145.
18. Belfort Junior R, Nishi M, Hayashi S, Abreu MT, Petrilli AM PR. Vogt-Koyanagi-Harada 's disease in Brazil . PubMed Commons. *Jpn J Ophthalmol*. 1988;32(3):344-347.
19. Mizote H, Sakuma O, Mishima HK CK. Clinical manifestation of Vogt-Koyanagi- Harada disease with special reference to non prolonged and prolonged types. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1990;41(9):1732-1738.
20. Sakata VM, Silva FT, Hirata CE, et al. High rate of clinical recurrence in patients with Vogt – Koyanagi – Harada disease treated with early high-dose corticosteroids. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 253(5):785-790. doi:10.1007/s00417-014-2904-z.
21. Chee S-P, Jap A, Bacsal K. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2-3):137-142. doi:10.1007/s10792-006-9009-6.
22. Read RW, Rao NA, Cunningham ET. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(6):437-442.
23. Yamamoto N, Naito K. Annular choroidal detachment in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(4):355-358. doi:10.1007/s00417-003-0832-4.

24. Da Silva FTBGC, Damico FM, Marin ML, et al. Revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease: considerations on the different disease categories. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):339-345.e5. doi:10.1016/j.ajo.2008.08.034.
25. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, de Carvalho JF, Yamamoto JH. Diagnosis and classification of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Autoimmun Rev*. 2014;1-4. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.023.
26. Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE RN. Variations in Clinical Features of VKH. *Retina* 1991;(11):275-280.
27. Fardeau C, Tran THC, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2-3):163-172. doi:10.1007/s10792-006-9024-7.
28. Herbort CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2-3):173-182. doi:10.1007/s10792-007-9060-y.
29. Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2):81-85. doi:10.1007/s10792-006-9029-2.
30. Knecht PB, Mantovani A, Herbort CP. Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. *Int Ophthalmol*. 2013;33(5):571-577. doi:10.1007/s10792-012-9692-4.
31. Kawaguchi T, Horie S, Bouchenaki N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Herbort CP. Suboptimal therapy controls clinically apparent disease but not subclinical progression of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol*. 2010;30:41-50. doi:10.1007/s10792-008-9288-1.
32. Bacsal K, Wen DSH, Chee S-P. Concomitant choroidal inflammation during anterior segment recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):480-486. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.012.
33. Arellanes-García L, Hernández-Barrios M, Fromow-Guerra J, Cervantes-Fanning P. Fluorescein fundus angiographic findings in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Int Ophthalmol*. 2007;27(2-3):155-161. doi:10.1007/s10792-006-9027-4.
34. Chee S-P, Jap A. The outcomes of indocyanine green angiography monitored immunotherapy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):130-133. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302538.

35. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin C a. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(1):90-99. doi:10.1111/j.1442-9071.2009.02015.x.
36. Costa RA, Skaf M, Melo LAS, et al. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(3):325-353. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.03.001.
37. Adhi M DJ. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):213-221. doi:10.1097/ICU.0b013e32835f8bf8.Optical.
38. Tsujikawa A, Yamashiro K, Yamamoto K, Nonaka A, Fujihara M, Kurimoto Y. Retinal cystoid spaces in acute Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(4):670-677. doi:10.1016/j.ajo.2004.11.053.
39. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Tomographic features of serous retinal detachment with multilobular dye pooling in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(2):260-265. doi:10.1016/j.ajo.2007.04.007.
40. Lee JE, Park SW, Lee JK, Choi HY, Oum BS, Kim HW. Edema of the photoreceptor layer in Vogt-Koyanagi-Harada disease observed using high-resolution optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(2):74-79. doi:10.3341/kjo.2009.23.2.74.
41. Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt-Koyanagi-Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1799-1807. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.002.
42. Yamanaka E, Ohguro N, Yamamoto S, Nakagawa Y, Imoto Y TY. Evaluation of pulse corticosteroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease assessed by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:454-456.
43. Fong AHC, Li KKW, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 2011;31:502-509.
44. Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011;31:510-517.
45. Shinoda K, Imamura Y, Matsumoto CS, Mizota A, Ando Y. Wavy and elevated retinal pigment epithelial line in optical coherence tomographic images of eyes with atypical Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(9):1399-1402. doi:10.1007/s00417-012-1977-9.

46. Kato Y, Yamamoto Y, Tabuchi H, Fukushima A. Retinal pigment epithelium folds as a diagnostic finding of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2013;57(1):90-94. doi:10.1007/s10384-012-0212-x.
47. Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Takahashi WY, Costa R a, Yamamoto JH. Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;4:6. doi:10.1186/1869-5760-4-6.
48. Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, et al. Choroidal observations in Vogt-Koyanagi-Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(7):1089-1095. doi:10.1007/s00417-011-1910-7.
49. Nakayama M, Keino H, Okada A a, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2012;32(10):2061-2069. doi:10.1097/IAE.0b013e318256205a.
50. Da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(1):70-74. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302089.
51. Sonoda S, Nakao K, Ohba N. Extensive chorioretinal atrophy in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999;43(2):113-119.
52. Okada a. a, Mizusawa T, Sakai J -i., Usui M. Videofunduscopy and videoangiography using the scanning laser ophthalmoscope in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(10):1175-1181. doi:10.1136/bjo.82.10.1175.
53. Da Silva FT, Hirata CE, Olivalves E, Oyamada MK, Yamamoto JH. Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):939-945.e3. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.029.
54. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for Reporting Clinical Data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-516. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057.
55. Bindewald A, Stuhmann O, Roth F, et al. Lower limits of fluorescein and indocyanine green dye for digital cSLO fluorescence angiography. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1609-1615. doi:10.1136/bjo.2005.070409.

56. Marmor MF, Fulton a B, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol.* 2009;118(1):69-77. doi:10.1007/s10633-008-9155-4.
57. Tugal-Tutkun I, Herbort CP, Khairallah M. Scoring of dual fluorescein and ICG inflammatory angiographic signs for the grading of posterior segment inflammation (dual fluorescein and ICG angiographic scoring system for uveitis). *Int Ophthalmol.* 2010;30(5):539-552. doi:10.1007/s10792-008-9263-x.
58. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-174.
59. Bouchenaki N, Herbort CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology.* 2001;108(1):54-64.
60. Herbort CP, LeHoang P, Guex-Crosier Y. Schematic interpretation of indocyanine green angiography in posterior uveitis using a standard angiographic protocol. *Ophthalmology.* 1998;105:432-440. doi:10.1016/S0161-6420(98)93024-X.
61. Da Silva FT, Hirata CE, Sakata VM, et al. Indocyanine green angiography findings in patients with long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease: a cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:40. doi:10.1186/1471-2415-12-40.
62. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:496-500. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032.
63. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration using 3D Fourier-domain optical coherence tomography (OCT) (Topcon 3D-OCT 1000). *Acta Ophthalmol.* 2011;89:346-351. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01692.x.
64. Wu L, Evans T, Saravia M, Schlaen A, Couto C. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(1):57-60. doi:10.1007/s10384-008-0600-4.
65. Lertsumitkul S, Whitcup SM, Nussenblatt RB, Chan CC. Subretinal fibrosis and choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(12):1039-1045.
66. Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova Y a, et al. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2007;27(2-3):117-123. doi:10.1007/s10792-006-9001-1.

67. Jacobson JH, Popkin A, Tatsuo T. The Electroretinogram in Harada's Disease. *Am J Ophthalmol*. 1967;64(6):1152-1154. doi:10.1016/0002-9394(67)93072-3.
68. Nagaya T. Use of the Electro-Oculogram for Diagnosing and Following the Development of Harada's Disease. *Am J Ophthalmol*. 1972;74(1):99-109. doi:10.1016/0002-9394(72)91133-6.
69. Hirooka K, Saito W, Namba K, et al. Relationship between choroidal blood flow velocity and choroidal thickness during systemic corticosteroid therapy for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253:609-617. doi:10.1007/s00417-014-2927-5.
70. Lee SW, Yu S-Y, Seo KH, Kim ES, Kwak HW. Diurnal variation in choroidal thickness in relation to sex, axial length, and baseline choroidal thickness in healthy Korean subjects. *Retina* 2014;34:385-393. doi:10.1097/IAE.0b013e3182993f29.
71. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal Variation of Choroidal Thickness in Normal, Healthy Subjects Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):261-266. doi:10.1167/iovs.11-8782.
72. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2300-2307. doi:10.1167/iovs.11-8383.
73. Read RW, Yu F, Accorinti M, et al. Evaluation of the Effect on Outcomes of the Route of Administration of Corticosteroids in Acute Vogt-Koyanagi-Harada Disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:119-124. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.049.

Apêndices

Apêndice 1: Trabalho publicado no Graefes Archives of Clinical and Experimental Ophthalmology 2015

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol
DOI 10.1007/s00417-014-2904-z

INFLAMMATORY DISORDERS

High rate of clinical recurrence in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease treated with early high-dose corticosteroids

Viviane M. Sakata & Felipe T. da Silva & Carlos E. Hirata & Maria Lucia C. Marin & Helcio Rodrigues & Jorge Kalil & Rogério A. Costa & Joyce H. Yamamoto

Received: 8 November 2014 / Revised: 11 December 2014 / Accepted: 15 December 2014
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Purpose To analyse the rate of clinical recurrences in Brazilian patients with Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease after early high-dose corticosteroid treatment.

Methods Retrospective study including patients treated with early high-dose corticosteroids (prednisone, 1–1.5 mg/kg/day, or 3-day 1 g methylprednisolone pulse therapy) within 1 month from disease onset followed by slow taper (at least 6 months). Patients with a minimum 12-month follow-up were subdivided based on the presence of disease recurrence or persistence after 6 months from initial presentation into: acute-resolved (AR, no recurrences), chronic-recurrent (CR), and chronic-recurrent with subretinal fibrosis (SRF). Recurrences were defined as the presence of clinical and/or fluorescein angiography findings.

Results Twenty-nine patients (58 eyes) with a median follow-up of 65 months were included. Six (21 %), 11 (38 %) and 12

(41 %) patients were allocated to AR, CR, and SRF groups respectively. Though having received treatment within 1 month of onset, median time to initial treatment differed among groups (11, 15, and 25 days, in AR, CR, and SRF groups respectively). Intensity of immunosuppression, cataract development, and longer time to achieve logMAR visual acuity ≤ 0.8 differed significantly among the groups, being more severe in SRF group. HLA-DRB1*0405 allele followed the same trend, though not reaching significance (0.5 in AR group, 0.6 in CR, and 0.8 in SRF).

Conclusion VKH disease in Brazilian patients evolved to chronic-recurrent disease in 79 % of cases; 38 % developed subretinal fibrosis, in spite of similar initial treatment regimens. Time to initiate treatment influenced outcomes.

Keywords Vogt–Koyanagi–Harada disease · Clinical course · Subretinal fibrosis · Disease outcome

V. M. Sakata · C. E. Hirata · J. H. Yamamoto (✉)
Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina,
Universidade São Paulo, Rua Diana 863 apto 91J, São
Paulo, SP 05.019-000, Brazil
e-mail: joycehy@uol.com.br

F. T. da Silva
Programa de pós-graduação em ambiente e saúde (PPGAS),
Universidade do Planalto Catarinense, Lages, SC, Brazil

M. L. C. Marin · H. Rodrigues · J. Kalil
Laboratory of Immunology, Heart Institute (InCor), Faculdade de
Medicina, Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

R. A. Costa
Division of Macula: Imaging & Treatment, Centro Brasileiro de
Ciências Visuais, Belo Horizonte, MG, Brazil

R. A. Costa
Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Introduction

Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease is an inflammatory disorder characterized by an acute presentation with bilateral granulomatous choroiditis and exudative retinal detachment, followed by either a chronic or convalescent course [1, 2]. Various factors have been imputed for disease evolution into chronicity. Treatment regimen, age, visual acuity (VA) at disease onset, rate of VA thereafter, and extension of retinal detachment were cited in most case series [3–5]. Though reasonable, immunogenetics (more specifically, HLA-DRB1*0405) was previously found to be unrelated to these surrogate endpoints [6].

VKH disease's evolution varied remarkably in previous studies. Rubsamen and Gass reported 43 % of cases

progressing to chronic disease [1], whereas Chee et al. and Tugal-Tutkun et al. reported respectively 66 % and 95 % [7, 8]. Factors previously mentioned were considered as contributors to such discrepancies. Brazil is a uniquely miscigenated population. The country has experienced unforeseen rates of offspring resulting from parents of black, Caucasian, Native Brazilian and Asian descent. Thus, the purpose of this study was to describe the course of VKH disease in Brazilian patients after early high-dose corticosteroid treatment.

Patients and methods

Retrospective longitudinal study included patients diagnosed with VKH disease according to the Revised Diagnostic Criteria proposed by the International Nomenclature Committee from January 1997 through May 2013 [9]. Patients received high-dose corticosteroids (consisting of either oral prednisone, 1–1.5 mg/kg/day, or 3-day pulsetherapy, methylprednisolone, 1,000 mg/day) followed by oral prednisone (1 mg/kg/day) with slow taper over a period of at least 6 months. Subjects presenting past the acute phase (defined as more than 6 months from disease's onset) all had a well-documented history of equal initial high-dose corticosteroid treatment, followed by slow taper over at least 6 months. All patients received initial treatment within 30 days from disease onset, and had a minimum 12-month follow-up.

Demographic and clinical data were analysed. Race was classified as declared by patients, i.e., white, black, mulatto (mixed black and white), or Asian. Visual acuity was measured using Snellen charts and later converted to logMAR scale. Recurrences were defined clinically in terms of anterior chamber cells (according to SUN guidelines) or posterior segment findings, i.e., serous retinal detachment, and/or by fluorescein angiography findings (leakage of the optic disc, macular edema, or perivascular leakage) 3 months or more after cessation of initial treatment [10]. Chronicity was defined as a persistent inflammation or a relapse in less than 3 months after discontinuation of initial therapy [10]. Anterior chamber (AC) recurrences were initially addressed with topical medication (0.1 % dexamethasone along with 1.0 % tropicamide eye drops at regimens adjusted to AC reaction). Oral steroids were introduced (0.5 to 1 mg/kg/day) if AC cells persisted for more than 3 months in spite of topical medication treatment, relapse less than 3 months after treatment discontinuation, or if posterior activity was observed by means of complementary investigation (fluorescein and/or indocyanine green angiography). Corticosteroids were tapered at a rate of 0.1 mg/kg/day every 4 weeks. Immunosuppression was implemented in refractory cases (i.e., to oral corticosteroids alongside topical treatment) or if major side-effects were observed (including iatrogenic diabetes and onset of psychiatric conditions). Immunosuppression consisted of cyclosporine, azathioprine, or

mycophenolate mofetil/sodium according to patient's requirements. Subretinal neovascular membranes were treated with intravitreal bevacizumab associated with immunosuppressants.

Patients were divided into three groups based on the presence of disease recurrence or persistence of AC cells after 6 months of onset: acute-resolved (AR) in cases with no inflammatory recurrences, chronic-recurrent (CR) in those with persistent or recurrent inflammation, and chronic-recurrent with subretinal fibrosis (SRF) in patients with persistent signs of inflammation alongside subretinal fibrosis. Subretinal fibrosis followed the initial description by Kuo IC et al. (an accumulation of yellow to white linear or polygonal fibrotic tissue beneath the retina as observed by indirect binocular ophthalmoscopy and/or biomicroscopy) [11].

HLA-DRB1* and HLA-DRB1*04 alleles were typified by PCR-SSO (polymerase chain reaction with sequence-specific oligonucleotides) using Luminex technology according to manufacturer's instructions (Kit LABType®, One Lambda, Canoga Park, CA, USA) [12]. Data from a control group (without any ocular disease) database was used for comparative analysis.

This study followed the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board (#10121/2008).

Statistical analysis

Patients grouped according to disease evolution were analysed with regard to personal characteristics, initial treatment, complications, relapses, immunosuppression, VA outcomes, and HLA typing (Tables 1–4). Association tests (likelihood-ratio test and chi-square test) were applied for qualitative personal characteristics and immunosuppression use. Follow-up, time elapsed between symptoms and treatment, as well as duration of corticosteroid treatment, were analysed using the Kruskal–Wallis test. Log-rank tests were performed to compare complications in terms of development/person/time for each group. Generalized estimation equations with normal distribution and identity link function were performed to analyse the rate of relapses (Table 2). Kaplan–Meier survival analysis was used to estimate the median time and proportion of eyes (better eye) reaching predefined VA endpoints (Table 3). P values $\leq .05$ were considered statistically significant. Data analysis and statistical tests were done using SPSS 20.0 (SPSS Science, Chicago, IL, USA).

Results

Twenty-nine patients (58 eyes) with a mean follow-up of 65 months (range, 12–220) were included. Patients' age at disease onset was 33.2 ± 11.8 years old (range, 12–54 years old).

Table 1 Demographic and clinical characteristics of acute-resolved, chronic-recurrent with and without subretinal fibrosis (SRF) groups of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease

Characteristic	Total	Acute-resolved	Chronic-recurrent		P
			Without SRF	With SRF	
N (%)	29 (100)	6 (21)	11 (38)	12 (41)	
Age (years) at diagnosis, mean $\pm$ SD	33.2 $\pm$ 11.8	29.3 $\pm$ 12.0	36.1 $\pm$ 10.8	32.5 $\pm$ 12.9	0.527
Female (%)	27 (93.1)	5 (83.3)	11 (100)	11 (91.7)	0.322
Ethnicity					
White	9 (31)	1 (16.7)	5 (45.4)	3 (25)	0.898
Mestizo	9 (31)	2 (33.3)	3 (27.3)	4 (33.3)	
Black	8 (27.6)	2 (33.3)	3 (27.4)	4 (33.3)	
Asian/oriental	3 (10.3)	1 (16.7)	1 (9.1)	1 (8.3)	
Time of follow-up (months), median (range)	65 (12–220)	51 (12–117)	64 (21–114)	91 (20–220)	0.117
Time between symptoms onset to treatment (days), median (range)	16 (2–30)	11 (2–30)	15 (2–30)	25 (5–30)	0.229
Duration of corticosteroids use (months), median (range)	12 (6–24)	12 (6–24)	10 (6–24)	11 (7–17)	0.666
Complications (event rate/ person/year) ^{&}					
Cataract [*]	0.13	0	0.15	0.19	0.05
Glaucoma	0.02	0	0.08	0.00	0.07
Posterior synechia	0.04	0	0.02	0.06	0.110
Choroidal neovascular membrane	0.02	0	0.00	0.04	0.104

& in the better eye; * differences among chronic-recurrent without and with subretinal fibrosis

The majority of patients were female ($n=27$; 93.1 %). In terms of ancestry, patients were divided (as self-declared) into mulatto ($n=9$; 31.0 %), Caucasian ($n=9$; 31.0 %), black ($n=8$; 27.6 %) and Asian ($n=3$; 10.3 %) descent. The mean interval from disease onset to treatment was 16 days (range, 2–30 days). Concerning diagnostic criteria, two (6.9 %) were complete, 22 (75.9 %) incomplete, and five (17.2 %) probable.

Six patients (21 %) had no recurrences (acute-resolved course), while 23 patients (79 %) had persistent or recurrent inflammation during the follow-up period. Considering the 23 patients (46 eyes, 79.3 %) presenting in the acute phase, four patients (eight eyes, 17.4 %) had completely resolved disease (acute-resolved), whereas 19 patients (38 eyes, 82.6 %) had chronic-recurrent disease. In these cases, 14 eyes (30.4 %) developed subretinal fibrosis.

Demographic and clinical data of each group are shown in Table 1. The follow-up period was longer in the CR groups than in the AR group, though not statistically significant ($p=0.12$). Age at disease onset was similar among the groups. The median time to initial treatment was 11, 15, and 25 days in the AR, CR, and SRF groups ($p=0.23$). There was a trend toward more anterior segment recurrences per year in the CR group when compared to SRF group (1.19 ± 1.29 and 0.77 ± 0.74 , respectively; $p=0.06$). However, patients with SRF disease presented more posterior segment recurrences when compared to patients with CR disease without SRF (1.08 ± 1.8 and 0.12 ± 0.22 posterior recurrences/year respectively; $p=0.01$). Additionally, the SRF group required immunosuppression more often and

needed change or addition of other immunosuppressants than the CR group (91.7 and 64 % respectively, with $p=0.05$; 54.5 and 28.6 % respectively, with $p=0.04$) (Table 2). The fundoscopic aspect of each group is depicted in Fig. 1.

Visual acuity is considered in Table 3. Median time to reaching logMAR better or equal to 0.1 was 30, 60 and 120 days in patients with AR, CR and SRF, respectively, as illustrated in graph (Fig. 2).

The frequency of HLA-DRB1*04 was higher in patients (14/25, 56 %) than in the control group (46/230, 20 %)

Table 2 Recurrence characteristics in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease

Characteristic	Acute-resolved	Chronic-recurrent		P
		Without SRF	With SRF	
N (%)	6 (21)	11 (38)	12 (41)	
Anterior recurrences/year, mean $\pm$ SD	0	1.19 $\pm$ 1.29	0.77 $\pm$ 0.74	0.06
Posterior recurrences/year, mean $\pm$ SD	0	0.12 $\pm$ 0.22	1.08 $\pm$ 1.8	0.01
Patients that required immunosuppressants (%)	1 (16.7)	7 (64)	11 (91.7)	0.05
Need to change/addition of immunosuppressant therapy (%)	0	2/7 (28.6)	6/11 (54.4)	0.04

SRF, subretinal fibrosis

Table 3 Visual acuity (VA) outcome in acute-resolved, chronic-recurrent and chronic-recurrent with subretinal fibrosis (SRF) groups of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease

VA outcome	Groups	Median time (days)	CI (95 %)		OR	CI (95 %)		P
			Inferior	Superior		Inferior	Superior	
VA $\leq$ logMAR 0.8	Acute-resolved	7	0.0	14.9	1.00			
	Chronic-recurrent	8	0.0	27.4	0.72	0.35	1.48	0.369 [§]
	SRF	27	0.0	62.6	0.36	0.17	0.79	0.010 [§]
VA $\leq$ logMAR 0.4	Acute-resolved	7	0.0	14.2	1.00			
	Chronic-recurrent	21	0.0	45.8	0.98	0.47	2.03	0.958 [§]
	SRF	37	0.0	96.4	0.49	0.24	1.04	0.063 [§]
VA $\leq$ logMAR 0.1	Acute-resolved	30	0.0	102.0	1.00			
	Chronic-recurrent	60	29.5	90.5	1.24	0.61	2.55	0.551 [§]
	SRF	120	27.4	212.6	0.52	0.24	1.11	0.090 [§]

[§] Kaplan-Meier test and bivariate logistic regression analysis having acute-resolved group as reference

($p < 0.001$). HLA-DRB1*0405 allele was more prevalent upon HLA-DRB1*04 typing among patients (9/25, 36 % versus 11/230, 4.8 %, $p < 0.001$). HLA-DRB1*0405 distribution in each clinical group can be observed in Table 4. Relative frequency of HLA-DRB1*0405 in the three groups (i.e., AR, CR, and SRF) was estimated (0.5, 0.6, and 0.8 respectively; $p = 0.78$).

Discussion

In this Brazilian cohort of patients with VKH disease, adequate initial treatment, in terms of initial dose and treatment tapering, did not always mean better disease prognosis. Nonetheless, three different patterns of evolution were detected: acute-resolved (no recurrences after resolution of the acute phase), chronic-recurrent (characterized by recurrences or persistence of inflammatory activity) and chronic-recurrent with subretinal fibrosis (characterized by the presence of subretinal fibrosis). The latter had worse disease prognosis: longer period to improve visual acuity, more ocular complications and greater need of immunosuppression. However, inferences are limited by small sample size. The current series

suggests that HLA-DRB1*0405 allele may be related to disease severity, considering its trend of distribution in each described pattern (i.e., AR, CR, and SRF). Though previously challenged, this hypothesis deserves further investigation.

Notably, the current study reinforces the aforementioned role which early treatment may play in terms of prognosis (references and discussion thereof).

In this Brazilian cohort of patients with VKH disease, in spite of high-dose treatment within 30 days from disease onset and a slow prednisone taper, 79 % progressed to chronic-recurrent disease. In 1991, Rubsamen et al. described that 43 % of the patients evolved into recurrent disease [1]. Similarly, Chee et al. observed that nearly one-third of patients (28 out of 78 patients) receiving high-dose therapy within 1 month of onset progressed to a chronic or chronic-recurrent course [7], whereas Tugal-Tutkun et al. observed that 95 % of patients that presented in the acute phase had the same chronic evolution [8]. These authors pointed out the importance of adequate treatment (early, high-dose and long-term corticosteroids) as well as the influence of disease severity at onset in determining rates of evolution to chronicity. Following this rationale, Chee et al. also linked disease outcome to time to

Fig. 1 Fundus appearance of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease with acute-resolved course (a) with mild fundus depigmentation, chronic-recurrent without fibrosis (b) with moderate to

severe fundus depigmentation and chronic-recurrent with subretinal fibrosis (c) with severe fundus depigmentation

Fig. 2 Kaplan-Meier graph representing proportion of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease with acute-resolved, chronic-recurrent with or without subretinal fibrosis course that reached logMAR visual acuity ≤ 0.1

initial treatment. In the aforementioned study, patients were divided into 'early-high' (within 15 days from disease onset) and 'late-high' (more than 15 days after disease onset) groups. The 'late-high' subjects evolved into recurrent or chronic disease more often [7]. In the current subset of Brazilian patients, those with acute-resolved course had a shorter time to initial treatment when compared to those that developed chronic-recurrent disease, thus highlighting the relevance of prompt intervention. Also, Chee et al. found 32 % of subjects considered 'early-high' evolving to chronic-recurrent disease. The authors attributed this finding to more severe disease at onset, and suggested that such cases receive aggressive initial treatment and careful follow-up [7].

Table 4 HLA-DRB1*04 distribution among patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease with acute-resolved, chronic-recurrent and chronic-recurrent with subretinal fibrosis (SRF) groups

HLA-DRB1*04	Acute-resolved	Chronic-recurrent		P
		Without SRF	With SRF	
DRB1*04				0.07 ^S
DRB1*04-	0 (0 %)	5 (50 %)	6 (54.5 %)	
DRB1*04+	4 (100 %)	5 (50 %)	5 (45.4 %)	
DRB1*0405	2 (2/4=0.5)	3 (3/5=0.6)	4 (4/5=0.8)	0.78 ^S
Total	4 (100 %)	10 (100 %)	11 (100 %)	

SRF, subretinal fibrosis; ^Slikelihood ratio test

Twenty eyes of 12 patients (34.5 %) presented subretinal fibrosis, among whom nine eyes (45 %) had choroidal neovascularization during follow-up. Lertsutitkul et al. reported a similar prevalence of subretinal fibrosis (40 % of patients) [13], whereas Kuo et al. and Chee et al. observed lower prevalences (8 and 13.1 %) [7, 11]. In the current series, patients that presented subretinal fibrosis had worse final visual acuity and more complications, consistent with the international literature [11, 13, 14]. It is already known that patients with subretinal fibrosis have an important functional loss observed on electroretinogram studies [14]. Subretinal fibrosis is considered a non-specific, reactive, and reparative process following insult to the retinal pigment epithelium in an upstream effect of underlying choroidal inflammation [15]. It may also be the culprit of long-standing retinal detachment [16] or secondary to a choroidal neovascular membrane [17]. Although patients included herein were under treatment and had experienced rapid resolution of the retinal detachment in its majority (data not shown), data suggests other factors may be held liable for poorer final visual outcome. In this study, CR and SRF patients did not show differences with regard to gender, race, or disease presentation (mean age at onset, initial visual acuity, initial corticosteroid therapy). However, patients that developed SRF had more frequent posterior segment recurrences ($p=0.01$), and more commonly required an increment in immunosuppression ($p=0.04$).

Concerning prognostic factors in VKH disease, though vigorous early treatment remains of highest relevance in terms of disease outcome, the optimal dose and timing of the steroid treatment in VKH disease is still uncertain. Furthermore, other factors intrinsic to disease should be further evaluated (e.g., immunogenetics) [7, 8]. HLA-DRB1* analysis confirmed that the HLA-DRB1*0405 allele renders Brazilian patients, a varied ethnic population, susceptible to the development of VKH disease as previously described [18]. Damico et al. had also observed that Brazilian patients bearing the HLA-DRB1*0405 allele recognized a broader melanocyte-derived peptide repertoire than those negative for this allele, which could lead to dire outcomes clinically [19]. In the present study, an increased frequency of the HLA-DRB1*0405 allele in patients with more severe disease was observed. While a trend seems to be present, the small number of cases may have contributed to the absence of statistical significance ($p=0.78$). Islam et al. observed that all patients with the prolonged type of disease (in whom inflammation persisted for more than 6 months or in whom it relapsed after 6 months in spite of proper steroid therapy) had either HLA-DRB1*0405 or DRB1*0410 allele, whereas only 61 % of the patients with the non-prolonged type (inflammation subsided within 6 months and did not recur) carried neither ($p=0.00059$) [20]. When considering DRB1*0405 alone, frequency was also significantly higher in the prolonged type ($p=0.0044$) [20]. Kim et al. also observed that 14 Korean patients who presented DRB1*0405 itself or DRB1*0405-linked genes

(DRB1*0405-DQA1*0302-DQB1*0401) had a worse clinical course as measured by visual acuity, ocular complications, and recurrences [21]. In Brazilian patients, HLA-DRB1*0405 may also be related to a more severe disease evolution and clinical outcomes. Thus, while no single serological marker diagnoses VKH disease, HLA typing may carry clinical significance.

Limitations of the current study should be taken into account. The retrospective design of the study may incur limitations in data acquisition. Also of note, disease activity was based on clinical and fluorescein angiographic findings; indocyanine green angiography was not considered in all patients. The chronic-recurrent group comprised a wide range of disease severity forms, from responders to only topical therapy to patients refractory to systemic immunosuppression. Moreover, it must be considered that patients with chronic-recurrent disease had more frequent visits and longer follow-up than acute-resolved cases, which could contribute to this high prevalence of relapses. Furthermore, patients allocated to the AR group may have chosen to be treated elsewhere for a relapse, thus leaving these events undocumented herein.

In conclusion, the current study showed that patients with VKH disease evolved in 79 % of cases into chronic-recurrent disease, and among these, 38.4 % also developed subretinal fibrosis even after early high-dose corticosteroid therapy. As time to treatment was found to influence outcomes, initial intervention in a prompt and swift fashion is highly desirable.

Acknowledgments The authors thank Dr Rogério Ruscitto do Prado, Statistics Division, Department of Preventive Medicine, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil, for his assistance with statistical analysis.

Funding This work was supported in part by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo grant number #11/50936-7/scholarship #07/57154-9.

Conflict of interest statement All authors certify that they have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent/licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Financial disclosure The authors have no financial interest in the products mentioned in the manuscript.

References

- Rubsamen PE, Gass JE (1991) Vogt-Koyanagi-Harada syndrome clinical course, therapy and long-term visual outcome. *Arch Ophthalmol* 11:682-687
- Moorthy RS, Inomata H, Rao NA (1995) Major review Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 39:265-292
- Al-Kharashi AS, Aldibhi H, Al-Fraykh H, Kangave D, Abu El-Asrar AM (2007) Prognostic factors in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 27:201-210
- Chee S-P, Jap A, Bacsal K (2009) Prognostic factors of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol* 147:154-161
- Abu El-Asrar AM, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D (2013) Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol* 91:e486-e493
- da Silva FTBGC, Damico FM, Marin ML, Goldberg AC, Hirata CE, Olivares E, Yamamoto JH (2009) Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: considerations on the different disease categories. *Am J Ophthalmol* 147:339.e5-345.e5
- Chee S-P, Jap A, Bacsal K (2007) Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol* 27:137-142
- Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova Y, Sullu Y, Akkol N, Soyulu M, Kazokoglu H (2007) The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey: VKH in Turkey. *Int Ophthalmol* 27:117-123
- Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-garcia L, Privetti-pezzi P, Tessler HH, Usui M (2001) Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 131:647-652
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group (2005) Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 140:509-516
- Kuo IC, Rechdouni A, Rao NA, Johnston RH, Margolis TP, Cunningham ET (2000) Subretinal fibrosis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 107:1721-1728
- Bignon JD, Fernandez-Vina MA (1997) Protocols of the 12th international histocompatibility workshop for typing of HLA class II alleles by DNA amplification by the polymerase chain reaction (PCR) and hybridization with sequence specific oligonucleotide probes (SSOP). In: Charron D (ed) Genetic diversity of HLA, functional and medical implications. EDK, Paris, pp 584-595
- Lertsumitkul S, Whitcup SM, Nussenblatt RB, Chan CC (1999) Subretinal fibrosis and choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237:1039-1045
- da Silva FT, Hirata CE, Olivares E, Oyama MK, Yamamoto JH (2009) Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. *Am J Ophthalmol* 148:939.e3-945.e3
- Gass JDM, Margo CE, Levy MH (1996) Progressive subretinal fibrosis and blindness in patients with multifocal granulomatous chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 122:76-85
- Sternberg P Jr, Machemer R (1984) Subretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 98:456-462
- Green W, Enger C (2005) Age related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Retina* 25:1519-1535
- Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, Marin ML, Sbinelli M, Neufeld R, Hirata CE, Olivares E, Kalil J (1998) HLA-DRB1*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol* 59:183-188
- Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC, Iwai LK, Marin ML, Hammer J, Kalil J, Yamamoto JH (2005) T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:2465-2471
- Islam SM, Numaga J, Matsuki K, Fujino Y, Maeda H, Masuda K (1994) Influence of HLA-DRB1 gene variation on the clinical course of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:752-756
- Kim MH, Seong MC, Kwak NH, Yoo JS, Huh W, Kim TG, Han H (2000) Association of HLA with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Koreans. *Am J Ophthalmol* 129:173-177

Apêndice 2: Trabalho publicado no Autoimmunity Reviews 2014.

Autoimmunity Reviews 13 (2014) 550–555

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Diagnosis and classification of Vogt–Koyanagi–Harada disease

Viviane Mayumi Sakata^a, Felipe Theodoro da Silva^a, Carlos Eduardo Hirata^a,
Jozélio Freire de Carvalho^b, Joyce Hisae Yamamoto^{a,*}

^a Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

^b Rheumatology Division, Aliança Medical Center, Salvador, Bahia, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 13 November 2013

Available online 15 January 2014

Keywords:

Vogt–Koyanagi–Harada disease

Diffuse uveitis

Autoimmune disease

Melanocyte

ABSTRACT

Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease is a systemic autoimmune disorder that affects pigmented tissues of the body, with its most dire manifestations affecting the eyes. This review focuses on the diagnostic criteria of VKH disease, including some information on history, epidemiology, appropriate clinical and classification criteria, etiopathogenesis, treatment and outcomes. Expert review of most relevant literature from the disease's first description to 2013 and correlation with the experience in the care of VKH disease patients at a tertiary Uveitis Service in Brazil gathered over the past 40 years. The clinical manifestations and ancillary assessment of VKH disease have been summarized in the Revised Diagnostic Criteria proposed in 2001 in a manner that allows systematic diagnosis of both acute and chronic patients. It includes the early acute uveitic manifestations (bilateral diffuse choroiditis with bullous serous retinal detachment and optic disk hyperemia), the late ocular manifestations (diffuse fundus depigmentation, nummular depigmented scars, retinal pigment epithelium clumping and/or migration, recurrent or chronic anterior uveitis), besides the extraocular manifestations (neurological/auditory and integumentary). There are two exclusion criteria, i.e. absence of previous ocular penetrating trauma or surgery and any other ocular disease that could be confounded with VKH disease. HLA-DRB1*0405 plays an important role in pathogenesis, rendering carriers more susceptible to disease. The primary ocular pathological feature is a diffuse thickening of the uveal tract in the acute phase. Later on, there may be a compromise of choriocapillaris, retinal pigment epithelium and outer retina, mostly due to an "upstream" effect, with clinical correlates as fundus derangements. Functional tests (electroretinogram and visual field testing) as well as imaging modalities (retinography, fluorescein/indocyanine green angiography, optical coherence tomography and ultrasound) play an important role in diagnosis, severity grading as well as disease monitorization. Though high-dose systemic corticosteroids remain gold-standard therapy, refractory cases may need other agents (cyclosporine A, anti-metabolites and biological agents). In spite of good visual outcomes in the majority of patients, knowledge about disease progression even after the acute phase and its impact on visual function warrant further investigation.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	550
2. History	550
3. Clinical and classification criteria	551
4. Pathology and pathogenesis	552
5. Treatment	553
References	554

1. Introduction

Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease is a systemic autoimmune disease in which the main target is melanin-containing-cells present

in the eye, meninges, ear and skin, in a genetically susceptible individual [1]. It accounts for 6–8% in Asia [2,3], 1.2% in Middle East [4], 1–4% in North America [5], and, in Brazil, 2 to 4% of all uveitis [6].

2. History

In 1906, Alfred Vogt, a resident in Ophthalmology in Switzerland, described a dark complexion 18-year-old with premature whitening

* Corresponding author at: Joyce Hisae Yamamoto Rua Diana, 863 apto 91 J, São Paulo, SP 05019-000, Brazil. Tel.: +55 11 992666474.

E-mail addresses: joycehy@uol.com.br, joycehy@usp.br (J.H. Yamamoto).

of eyelashes and subacute iridocyclitis. In the following years, Japanese researchers, headed by Jujiro Komoto in 1911, described the first Japanese report of a VKH case with typical prodromal systemic symptoms followed by a bilateral decrease of vision, with albinotic-like fundus with disseminated clumps of pigment, and the occurrence of poliosis. Einosuke Harada, in 1926, reported five cases with acute bilateral onset of posterior uveitis with exudates and focal retinal detachments. Once inflammation subsided, diffuse depigmentation became evident, and the fundus showed a sunset glow appearance. Poliosis and vertigo were accompanying symptoms, alongside pleocytosis in the cerebral spinal fluid (CSF). The disease often relapsed and was seen to take a chronic course. Yoshizo Koyanagi, in 1929, in a review article with 16 cases, described precisely the natural course of the non-treated disease, including the prodromal phase, the acute ocular phase with the posterior segment involvement, the convalescent phase and the auditory and integumentary manifestations. After 1939, the entity described by these previous authors was named Vogt–Koyanagi–Harada disease (syndrome) [7].

3. Clinical and classification criteria

The clinical course of VKH disease follows four stages or phases: prodromic, uveitic, convalescent and recurrent/chronic [1]. Initially viral illness-like symptoms with fever, nausea, neurologic signs and symptoms are observed in the prodromal stage. In this stage, the cerebrospinal fluid may reveal pleocytosis in 80% of cases within one week of disease onset. This may be followed within a few days by an acute uveitic phase characterized by acute, bilateral, usually symmetric, diffuse uveitis, hyperemia and edema of the optic disk, and serous retinal detachment of varied extent (Fig. 1). The inflammation may extend to the anterior segment manifesting as granulomatous or nongranulomatous uveitis. After several weeks, depigmentation of the integument and choroid may occur, characterizing the convalescent phase (Fig. 1). Approximately 2/3 of patients eventually develop recurrent/chronic phase of disease characterized by mainly recurrent episodes of anterior uveitis. Recurrent posterior uveitis is uncommonly observed upon conventional clinical examination, i.e. fundoscopy. Complications thereof may include cataract (10–42%), glaucoma (6–45%), subretinal fibrosis (8–40%) (Fig. 1) and neovascular membranes (9–14%) [8].

Other melanin-containing organs may be affected in VKH disease, such as central nervous system, ear and skin and its annexes, characterizing the different disease categories according to the Revised Diagnostic Criteria proposed during the first International Workshop on VKH disease in 2001 [9]. These encompass mainly extraocular manifestations of the disease, such as integumentary (vitiligo over the head, eyelids, and trunk; poliosis of the eyebrows, eyelashes and scalp hair; alopecia) (Fig. 2), neurological (headache, pleocytosis of CSF, meningoencephalitic impairment and focal neurologic signs) and auditory (cochlear hearing loss in the high frequency range and vertigo) derangements. Neurological and auditory symptoms and signs are mainly

observed in the prodromic and uveitic phases while integumentary signs tend to occur during the convalescent and chronic phases. Onset of extraocular manifestation incidence seems to vary according to regional racial variations, i.e. Hispanics seem to develop fewer extraocular manifestations whereas early and adequate treatment seems to buffer the occurrence thereof [10,11]. The nature of these epidemiological findings remains to be elucidated as to whether their nature lies in physiopathology rather than a consequence of a socio-economical epiphenomenon.

The diagnosis of VKH disease is made by clinical examination (Table 1) [9]. Complementary ophthalmic examinations may be useful in substantiating the diagnosis or for the differential diagnosis. Fluorescein angiography (FA) and other exams such as ocular ultrasound, angiography with indocyanine green (ICGA), optic coherence tomography (OCT) (Fig. 3), may be valuable in some situations [12,13]. Similarly, spinal tap may strengthen diagnostic hypothesis in the presence of lymphomonocytic pleocytosis. In the uveitic phase, FA characteristically reveals numerous punctuate hyperfluorescent dots at the level of RPE. These dots gradually enlarge and stain the surrounding subretinal fluid with pooling of dye in the subretinal space. These initial foci of hyperfluorescence overlie areas of choroiditis. Nearly 70% of patients may present with disk leakage in the acute phase of disease. In the chronic and recurrent phases, diffuse pigment migration may occur at the level of the RPE with the “motheaten” appearance [13]. In the acute phase, the echographic manifestations may include diffuse, low-to-medium reflective thickening of the posterior choroid with serous detachments of the retina [14]. These findings may in turn be useful in atypical as well as in cases with accompanying media opacities. Echography may be an invaluable adjunct in diagnosis since it allows differentiation with posterior scleritis, benign reactive lymphoid hyperplasia of the uvea, diffuse malignant melanoma and choroidal involvement in leukemia or lymphoma. Sympathetic ophthalmia mimics VKH disease, however it is an entity exclusive to patients with a history of penetrating eye injury or surgery. Infectious and non-infectious disorders of the choroid, such as tuberculosis, syphilis, sarcoidosis, other nongranulomatous choroiditis (i.e. acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy, multifocal choroiditis) and, even non-inflammatory disease (malignant systemic hypertension), should be ruled out with epidemiological and systemic work-up [15,16] (Table 2). HLA markers are mainly useful for research purposes and have restricted diagnostic relevance in the clinical setting.

Among the disorders that present with audiovestibular symptoms and ocular inflammation, Cogan syndrome should be mentioned. Cogan syndrome is an uncommon multisystem disorder that presents with symptoms involving the eyes and ears, affecting predominantly children and young adults. It was originally described as the combination of interstitial keratitis and audiovestibular disturbance [17]. Other forms of ocular disease, as well systemic vasculitis, have been recognized. If untreated, most patients become deaf within 36 months and blindness occurs in about 5% of patients. It responds to

Fig. 1. Fundus pictures of Vogt–Koyanagi–Harada disease patients in various stages. a. Acute uveitic phase with optic disk hyperemia and bullous serous retinal detachment. b. Convalescent phase with diffuse fundus depigmentation (sunset glow fundus) and atrophic nummular hypopigmented lesions in the mid periphery. c. Chronic phase with severe fundus derangements with subretinal fibrosis and migration/clumps of retinal pigment epithelium.

Fig. 2. A patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease with poliosis (whitening of eyelash).

immunosuppressive therapy. Other disorders affect the eye and the central nervous system concurrently or at different time frames that should be excluded such as multiple sclerosis [18].

4. Pathology and pathogenesis

Since the earlier descriptions of the disease, as far as the pathogenic mechanism is concerned, Koyanagi and others correctly raised the hypothesis of an immune reaction against pigment with the accompanying auditory and skin lesions resulting from the same pathogenic mechanism [7]. The primary ocular pathological feature of VKH is a diffuse thickening of the uveal tract caused by a non-necrotizing granulomatous inflammation [19]. This thickening is more prominent in the posterior part of the uvea, the juxtapapillary choroid. Inflammatory cell infiltration, consisting of lymphocytes and focal aggregates of epithelioid histiocytes and multinucleated giant cells, spares the inner layer of the choroid (choriocapillaris) and the overlying retina. The focal collection of lymphocytes, pigment-laden macrophages, epithelioid cells and proliferated retinal pigment epithelium (RPE) cells represent the Dalén-Fuchs nodules. In the acute phase of VKH disease, retinal detachment with collection of subretinal fluid most likely results from alterations in the RPE as “upstream” effect of choroidal compromise.

Table 1
Revised diagnostic criteria proposed by the First International Workshop on VKH disease [9].

Complete disease (criteria 1 to 5 must be present)
1. No history of penetrating ocular trauma or surgery preceding the initial onset of uveitis.
2. No clinical or laboratory evidence suggestive of other ocular disease entities.
3. Bilateral ocular involvement (a or b must be met, depending on the stage of disease when the patient is examined)
a. Early manifestations of disease.
– Diffuse choroiditis (focal areas of subretinal fluid, bullous serous retinal detachments)
– OR, characteristics fluorescein angiography findings AND echography evidence of diffuse choroidal thickening
b. Late manifestations of disease.
– History suggestive of prior uveitis with the above described characteristics AND, ocular depigmentation (sunset glow fundus, Sugiura sign)
– AND other ocular signs (nummular chorioretinal depigmented scars, retinal pigment epithelium clumping and/or migration, or recurrent or chronic anterior uveitis)
4. Neurological/auditory findings.
– Meningismus, OR tinnitus, OR cerebrospinal fluid pleocytosis
5. Integumentary finding (not preceding onset of central nervous system or ocular disease).
– Alopecia, OR poliosis OR vitiligo
Incomplete disease (criteria 1 to 3 and either 4 or 5 must be present)
Probable disease (isolated ocular disease; criteria 1 to 3 must be present)

The inflammatory cell infiltration may often extend to ciliary body and iris stroma.

In the acute stage, electron microscopic studies demonstrated T-lymphocytes in close proximity to uveal melanocytes [21]. In rodent models of the disease, Yamaki et al. described VKH-like disease induced by melanocyte-derived tyrosinase [22].

The convalescent phase of the disease is characterized by a mild to moderate non-granulomatous inflammation with uveal infiltration of lymphocytes, few plasma cells, and occasional macrophages [19]. The choroid is depigmented indicating damage of the choroidal melanocytes represented by the characteristic “sunset-glow” fundus on clinical examination. During this phase numerous peripheral choroidal depigmented small atrophic lesions involving the overlying choriocapillaris, the RPE, and the outer retina are observed. These atrophic lesions correspond to focal RPE loss with chorioretinal adhesions.

In the chronic recurrent stage, a diffuse uveal infiltration consisting of a granulomatous process, less prominent than in the acute stage, is observed [19]. Chorioretinal adhesions, with atrophy and/or proliferation of RPE are common. The RPE proliferation has the clinical appearance of hyperpigmented changes on ophthalmoscopic examination and may be accompanied by the formation of subretinal neovascular membranes. The hyperplastic RPE, devoid of pigmentation, may be clinically reorganized as subretinal fibrosis. In association with the RPE changes, photoreceptor degeneration and gliosis may be observed in the overlying neural retina.

Histopathologic observations, immunohistochemical findings, as well as experimental data suggest that VKH disease is a T-cell altered immune process that is directed at the melanocytes [20,21,22]. Molecular mimicry between some viruses and cross-reactions to melanocyte proteins may be the inciting mechanism for this autoimmunity. Sugita et al. indicated that tyrosinase_{450–462} and cytomegalovirus envelope glycoprotein H shared six amino acids with the anchor position of HLA-DRB1*0405 and the T cell cross-reactivity between these proteins could participate in the onset of VKH disease [23]. In the context of autoimmunity, a strong association of VKH with the HLA-DRB1*0405 ($p < 1 \times 10^{-5}$) in the Japanese population is observed [24,25]. This association is found in other ethnic population [26–30]. A secondary association with the HLA-DR1 allele is also described, involving a shared sequence linked to the susceptibility to rheumatoid arthritis [29]. Goldberg et al. demonstrated that this allele, HLA-DRB1*0405, is also the predominant susceptibility allele in Brazilian patients, an ethnically heterogeneous population [30]. Autoreactive T cells against tyrosinase and/or melanocyte specific proteins raised from peripheral blood mononuclear cells [31,32] and from ocular infiltrating CD4⁺ T cells [33] were identified in patients with VKH disease. Damico et al. demonstrated that peripheral blood mononuclear cells of patients with HLA-DRB1*0405 positive VKH patients recognized a broader melanocyte-derived peptide repertoire than HLA-DRB1*0405 negative patients, reinforcing the importance of this allele in susceptibility to the development of VKH disease [34]. Besides Th1 subset, recently Th17 and regulatory T cells were described in mice and humans and may be important for the development, progression and inhibition of

Fig. 3. Ancillary exams in two patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. a, b and c. Case 1. Acute uveitic phase: color fundus picture with serous retinal detachment (a); fluorescein angiography (FA) with numerous punctuate hyperfluorescent dots at the level of retinal pigment epithelium with pooling of dye in the subretinal space (b); and, optic coherence tomography (OCT) with elevated retinal detachment and subretinal membranes (c). d, e and f. The same patient two-months after initial corticosteroid therapy: color fundus picture with mild optic disk hyperemia and complete resolution of retinal detachment (d); FA with "moth-eaten" appearance denoting retinal pigment epithelium diffuse derangement (e); and OCT with normal subfoveal choroid thickness (f). g, h and i. Case 2 showing similar changes as in case 1 with milder manifestations in the acute phase: color fundus picture (g), FA (h) and OCT (i). j, k and l. The same case 2 after initial corticosteroid therapy with partial resolution of inflammatory signs: color fundus picture (j), FA (k) and OCT (l).

the disease [35,36]. Melanocyte differentiation proteins are the most studied proteins in VKH pathogenesis research [21,22,34,37].

5. Treatment

Early and aggressive treatment with systemic corticosteroid is the mainstay of VKH disease therapy in the acute uveitic phase [1]. Prompt and adequate therapy in this initial phase may result in reduction of subsequent recurrences and may also alter the course of diffuse and focal fundus depigmentation [38,39] as well as may reduce the incidence of extraocular manifestations affecting skin and hair [40]. Corticosteroids should initially be given in high doses, i.e. 1–2 mg/kg/day of oral prednisone or 1 g/day of intravenous methylprednisolone for 3 days, followed by oral prednisone (1.0 mg/kg/day) with slow tapering along 6 months or more. Early withdrawal of oral corticosteroid has been associated with increased risk of inflammatory recurrences and worse visual prognosis [41]. Chee et al. [3] observed that, when comparing the clinical course of those patients receiving early (within 2 weeks of initial presentation) high-dose and late high-dose systemic prednisolone, the former resulted in fewer cases with chronic/recurrent clinical course. Several studies have highlighted the importance of early

high-dose systemic treatment of VKH disease [3,39,41–43]. Nowadays there is a trend to electing the intravenous rather than oral route for administration of corticosteroids initially. Nonetheless, a retrospective multinational comparative analysis between oral therapy only versus combination of intravenous (IV) and oral therapy found that the route of administration did not significantly influence visual outcome and development of complications [44]. In this multicenter trial, 67% and 85% of patients in respectively the oral only and IV + Oral groups were made of subjects from studies from Asia. Conversely, Hispanics were more likely to be treated with oral only therapy, while subjects from studies from Europe took corticosteroids predominantly via intravenous route. In addition to potential confounding factors mentioned by the authors, visual outcome measured in terms of visual acuity may itself be a less than ideal estimate of visual function for VKH disease patients [45–47].

Detection of subclinical disease activity surreptitiously affecting the posterior pole was first documented by Suzuki [38], as progressive fundus depigmentation tended to differ between patients with varied degrees of disease severity [48]. Furthermore, some authors advocate the use of indocyanine green angiography in sequential monitorization of subclinical disease activity inflammation documenting response to repeat pulse therapy [49]. Subclinical disease activity has also been documented in patients receiving suboptimal treatment initially [43]. Enhanced depth OCT also demonstrated progressive choroidal thinning past the acute phase, which further corroborates the hypothesis that subclinical disease activity may affect the choroid in cases that appear silent upon fundoscopy [50,51] (Figs. 1 and 3).

Despite proper treatment with steroids, a variable proportion of patients experience recurrences or chronic inflammation. Thus, non-steroid systemic immunosuppressive/immunomodulatory therapy

Table 2

Main differential diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada disease.

Sympathetic ophthalmia
Non-infectious choroiditis sarcoidosis
Infectious choroiditis
Posterior scleritis
Neoplasias (lymphoma, metastasis)
Non-inflammatory choroidopathies (malignant systemic hypertension)

may become necessary in refractory cases [52–54]. Cyclosporine A has been extensively used in the management of sight threatening non-infectious inflammatory eye diseases [55], including VKH disease. This drug may exert its immunosuppressive role by down regulating Th1 and Th17 cells [56]. The recommended dosage of cyclosporine is 3 to 5 mg/kg/day with EDTA-whole blood pre-dose/trough level between 150 and 250 ng/ml. Sustained control of inflammation is observed in approximately 52% of patients within 12 months [55]. Despite its effectiveness, cyclosporine A has a high rate of side effects, including renal toxicity in even in low dose regimen (less than 5 mg/kg) and may thus not be a good choice for elderly patients. Antimetabolites, such as azathioprine (1–2 mg/kg/day) and mycophenolate (mofetil (1000–3000 mg/day) or sodium (720–2160 mg/day)), have been used in VKH disease as first- or second-line treatment [57]. Biological agents, among which infliximab and adalimumab, have been used successfully in a small number of adult and infant with VKH disease [58,59]. Concern exists about the reactivation of latent tuberculosis and induction of lymphoproliferative diseases [58,59]. Reports of intravitreal triamcinolone or fluocinolone implants in VKH disease are found but should not be indicated for treatment of the acute phase of the disease [60,61].

Anterior segment inflammation is treated with the combination of topical steroids and mydriatic agents. Cycloplegia and mydriasis achieve pain relief by paralyzing the ciliary muscle and also avoid formation of posterior synechiae by keeping the pupil mobile and dilated.

Visual prognosis is generally considered favorable with a final visual acuity better than 20/40 in about 60% of the patients [1]. However, recent studies suggest that VKH disease may result in substantial visual impairment in specific subsets of patients. Vision loss to 20/50 or worse and to 20/200 or worse (legal blindness) were found to be 9% per person-year and 7% per person-year in the better-seeing eye in a retrospective cohort study [62]. Chee et al. observed that more than half of the patients who presented in the acute phase of the disease and received prompt and aggressive treatment still developed chronic disease [3]. Visual field loss and reduced retinal function measured by electroretinogram were already observed in eyes with severe fundus changes, a result of chronic disease [47]. These studies suggest that ancillary examinations may appraise visual function more comprehensively in VKH disease patients [45–47].

Inadequate treatment (later than 15 days from disease onset, suboptimal dose, interruption before six months) is the main factor associated with worse prognosis [3,41,43]. Other prognostic factors are severe initial disease represented by low visual acuity measured after one-month from disease onset [63], presence of ocular complications in the initial presentation, greater number of recurrences of inflammation, greater number of complications [64] and HLA-DRB1*0405/0410 [65].

References

- [1] Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265–92.
- [2] Ohguro N, Sonoda K-H, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:432–5.
- [3] Chee SP, Jap A, Bacsal C. Spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Singapore. *Int Ophthalmol* 2009;27:137–42.
- [4] Tugal-Tutkun I, Ozyazgan Y, Akova YA, et al. The spectrum of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Turkey. *Int Ophthalmol* 2007;27:117–23.
- [5] Snyder DA, Tessler HH. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 1980;90:69–75.
- [6] Gouveia EB, Yamamoto JH, Abdalla M, et al. Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67:139–45.
- [7] Herbert CP. Vogt-Koyanagi-Harada disease: inquiry into the genesis of a disease name in the historical context of Switzerland and Japan. *Int Ophthalmol* 2007;27:67–79.
- [8] Sakata VM, da Silva FT, Hirata CE, Yamamoto JH. Vogt-Koyanagi-Harada. In: Oréfice F, editor. *Série de Oftalmologia Brasileira – Uveítes*. 3ª edição 2013-CBO. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan; 2013 [8570065752].
- [9] Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131:647–52.
- [10] Beniz J, Forster DJ, Lean JS, Smith RE, Rao NA. Variations in clinical features of Vogt-Koyanagi-Harada. *Retina* 1991;11:275–80.
- [11] Da Silva FTBG, Damico FM, Marin ML, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: considerations on the different disease categories. *Am J Ophthalmol* 2009;147:339–45.
- [12] Bouchenaki N, Herbert CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 2001;108:54–64.
- [13] Fardeau C, Chau Tran TH, Gharbi B, Cassoux N, Bodaghi B, LeHoang P. Retinal fluorescein and indocyanine green angiography and optical coherence tomography in successive stages of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27:163–72.
- [14] Forster DJ, Cano MR, Green RL, Rao NA. Echographic features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1421–6.
- [15] Rao NA, Gupta A, Dustin L, et al. Frequency of distinguishing clinical features in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmology* 2010;117:591–9.
- [16] Wollensberger TJ, Tufail A. Systemic disorders associated with detachment of the neurosensory retina and retinal pigment epithelium. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:455–61.
- [17] Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Cogan's syndrome: an autoimmune inner ear disease. *Autoimmun Rev* 2013;12:396–400.
- [18] Allegri P, Rissotto R, Herbert CP, Murialdo U. CNS diseases and uveitis. *J Ophthalmic Vis Res* 2011;6:284–308.
- [19] Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27:81–5.
- [20] Matsuda H, Sugiura S. Ultrastructural changes of the melanocyte in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and sympathetic ophthalmia. *Jpn J Ophthalmol* 1971;15:69–80.
- [21] Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I, Sakuragi S. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000;165:7323–9.
- [22] Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72:413–20.
- [23] Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Crossreaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27:87–95.
- [24] Tagawa Y, Sugiura S, Yakura H, Wakisaka A, Aizawa M. Letter: HLA and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *N Engl J Med* 1976;295:173.
- [25] Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, Ohno S. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol* 1994;75:223–6.
- [26] Davis JL, Mittal KK, Freidlin V, et al. HLA associations and ancestry in Vogt-Koyanagi-Harada disease and sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1990;97:1137–42.
- [27] Igniebi A, Gaafar A, Sheereen A, et al. HLA-DRB1 among patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Saudi Arabia. *Mol Vis* 2009;15:1876–80.
- [28] Arellanes-García L, Bautista N, Mora P, Ortega-Larocca G, Burguet A, Gorodezky C. HLA-DR is strongly associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease in Mexican Mestizo patients. *Ocul Immunol Inflamm* 1998;6:93–100.
- [29] Weisz JM, Holland GN, Roer LN, et al. Association between Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and HLA-DR1 and -DR4 in Hispanic patients living in southern California. *Ophthalmology* 1995;102:1012–5.
- [30] Goldberg AC, Yamamoto JH, Chiarella JM, et al. HLA-DRB1*0405 is the predominant allele in Brazilian patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Hum Immunol* 1998;59:183–8.
- [31] Maezawa N, Yano A. Two distinct cytotoxic T lymphocyte subpopulations in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease that recognize human melanoma cells. *Microbiol Immunol* 1984;28:219–31.
- [32] Gocho K, Kondo I, Yamaki K. Identification of autoreactive T cells in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2004–9.
- [33] Sugita S, Takase H, Taguchi C, et al. Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2547–54.
- [34] Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC, et al. T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2465–71.
- [35] Chi W, Yang P, Li B, et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1218–24.
- [36] Chen L, Yang P, Zhou H, et al. Diminished frequency and function of CD4+ CD25 high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3475–82.
- [37] Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, Kondo I, Sukuragi S. Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000;165:7323–9.
- [38] Suzuki S. Quantitative evaluation of "sunset glow" fundus in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:327–33.
- [39] Jap A, Luu CD, Yeo I, Chee SP. Correlation between peripapillary atrophy and corticosteroid therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye* 2008;22:240–5.
- [40] Miyana M, Kawaguchi T, Shimizu K, Miyata K, Mochizuki M. Influence of early cerebrospinal fluid-guided diagnosis and early high-dose corticosteroid therapy on ocular outcomes of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27:183–8.
- [41] Lai TY, Chan RP, Chan CK, Lam DS. Effects of the duration of initial oral corticosteroid treatment on the recurrence of inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye* 2009;23:543–8.

- [42] Yamanaka E, Ohguro N, Yamamoto S, Nakagawa Y, Imoto Y, Tano Y. Evaluation of pulse corticosteroid therapy for Vogt–Koyanagi–Harada disease assessed by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2002;134:454–6.
- [43] Kawaguchi T, Horie S, Bouchenaki N, Ohno-Matsui K, Mochizuki M, Herbolt CP. Suboptimal therapy controls clinically apparent disease but not subclinical progression of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Int Ophthalmol* 2010;30:41–50.
- [44] Read RW, Accorint M, Bodaghi B, et al. Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:119–24.
- [45] Chee SP, Luu CD, Cheng CL, Lim WK, Jap A. Visual function in Vogt–Koyanagi–Harada patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:785–90.
- [46] Yang P, Fang W, Wang L, Wen F, Wu W, Kijstra A. Study of macular function by multifocal electroretinography in patients with Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2008;146:767–71.
- [47] Da Silva FT, Hirata CE, Olivares E, Oyama MK, Yamamoto JH. Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt–Koyanagi–Harada disease patients. *Am J Ophthalmol* 2009;148:939–45.
- [48] Keino H, Goto H, Usui M. Sunset glow fundus in Vogt–Koyanagi–Harada disease with or without chronic ocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:878–82.
- [49] Herbolt CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt–Koyanagi–Harada disease angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol* 2007;27:173–82.
- [50] Ishihara K, Hangai M, Kita M, Yoshimura N. Acute Vogt–Koyanagi–Harada disease in enhanced spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1799–807.
- [51] Da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2013;97:70–4.
- [52] Paredes I, Ahmed M, Foster CS. Immunomodulatory therapy for Vogt–Koyanagi–Harada patients as first-line therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2006;14:87–90.
- [53] El-Asrar Am Abu, Al Tamimi M, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Al-Muammar A, Kangave D. Prognostic factors for clinical outcomes in patients with Vogt–Koyanagi–Harada disease treated with high-dose corticosteroids. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e486–93.
- [54] Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:141–64.
- [55] Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcom C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576–84.
- [56] Liu X, Yang P, Lin X, et al. Inhibitory effect of cyclosporine A and corticosteroids on the production of IFN-gamma and IL-17 by T cells in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Clin Immunol* 2009;131:333–42.
- [57] Abu El-Asrar AM, Hemachandran S, Al-Mezaine HS, Kangave D, Al-Muammar AM. The outcomes of mycophenolate mofetil therapy combined with systemic corticosteroids in acute uveitis associated with Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e603–8.
- [58] Zmuda M, Tiev KP, Knoeri J, Héron E. Successful use of infliximab therapy in sight-threatening corticosteroid-resistant Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:310–6.
- [59] Khalifa YM, Bailony MR, Acharya NR. Treatment of pediatric Vogt–Koyanagi–Harada syndrome with infliximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:218–22.
- [60] Andrade RE, Muccioli C, Farah ME, Nussenblatt RB, Belfort Jr R. Intravitreal triamcinolone in the treatment of serous retinal detachment in Vogt–Koyanagi–Harada syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137:572–4.
- [61] Khalifa Y, Loh AR, Acharya NR. Fluocinolone acetonide intravitreal implants in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:431–3.
- [62] Bykhovskaya I, Thorne JE, Kempen JH, Dunn JP, Jabs DA. Vogt–Koyanagi–Harada Disease: Clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2005;140:674–8.
- [63] Chee SP, Jap A, Bacsal K. Prognostic factors of Vogt–Koyanagi–Harada disease in Singapore. *Am J Ophthalmol* 2009;147:154–61.
- [64] Read RW, Rechodouni A, Butani N, et al. Complications and prognostic factors in Vogt–Koyanagi–Harada. *Am J Ophthalmol* 2001;131:599–606.
- [65] Islam SM, Numaga J, Matsuki K, Fujino Y, Maeda H, Masuda K. Influence of HLA-DRB1 gene variation on the clinical course of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:752–6.

Apêndice 3: Artigo publicado no Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection, 2014.

Sakata et al. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2014, **4**:6
http://www.joi-journal.com/content/4/1/6

**Journal of Ophthalmic
Inflammation and Infection**
a SpringerOpen Journal

BRIEF REPORT

Open Access

Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage

Viviane M Sakata^{1,4*}, Felipe T da Silva¹, Carlos E Hirata¹, Walter Y Takahashi¹, Rogerio A Costa^{2,3} and Joyce H Yamamoto¹

Abstract

Background: Detection of choroidal inflammation in Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease is still a challenge. Progression to sunset glow fundus has been observed despite apparent good clinical control of inflammation. Indocyanine green angiography (ICGA) permits choroid inflammation detection, though it is invasive, time consuming, and costly. The purpose of the present study is to report a sign indicative of probable inflammation on enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography (EDI-OCT): a localized increase in choroidal thickness with bulging of the outer retina ('choroidal bulging') in patients with VKH disease in the non-acute uveitic stage.

Findings: This is a retrospective observational study. The choroidal bulging was a particular finding observed in four eyes of three patients with VKH disease in the non-acute uveitic stage (median disease duration 55.3 ± 40.3 months, range 10 to 108). This study is part of an ongoing longitudinal study in patients with VKH disease carried out in the Uveitis Service, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. In all eyes, the choroidal bulging was identified in the presence of anterior chamber cells and/or on fundus angiographic (fluorescein and indocyanine green) findings, indicative of disease activity. Changes in the thickness of the choroidal bulging accompanied the variation in the clinical and angiographic signs of inflammation.

Conclusion: The choroidal bulging is a particular finding detected on EDI-OCT that may indicate ongoing inflammation in the posterior segment of the eye. This EDI-OCT feature may assist in the treatment-monitoring of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage.

Keywords: Vogt-Koyanagi-Harada disease; Spectral-domain optical coherence tomography; Non-acute uveitic stage; Disease activity parameter; Choroidal inflammation

Findings

Background

Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease is an autoimmune disorder, in which the choroid is the main site of disease-related inflammation in the eye [1]. Detection of choroidal inflammation is still a challenge, and progression of VKH disease has been observed despite apparent good clinical control of inflammation. Indocyanine green angiography (ICGA) has been used as a sensitive technique for imaging choroidal inflammation. However, it is

limited by the fact that it is invasive, time consuming, and costly. Moreover, recent reports have risen up that some changes do not represent active lesions but intrastromal scars [2].

Newer imaging techniques, such as enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT), have been recently evaluated as an alternative modality of monitoring treatment effect. In this context, we describe a unique finding in patients with VKH disease in the non-acute uveitic stage: the 'choroidal bulging', which seems to be related to active inflammation. This finding appears as a localized thickening of the choroid that assumes a convex appearance with consequent bulging of the adjacent retina, with no nearby obvious retinal lesion to justify this finding. Although diffuse thickening

* Correspondence: vmsakata@yahoo.com.br

¹Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo SP 05403-000, Brazil

⁴Rua Marechal Hermes, 872, Centro Cívico, Curitiba PR 80.530-230, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

of the choroid has already been described in some retinal diseases (including VKH disease), we are not aware of other conditions that commonly produce choroidal bulging (i.e., a *localized* thickening of the choroid) [3,4].

Methods

We retrospectively reviewed sequential clinical and imaging data from all eyes noted to have the choroidal bulging on EDI-OCT performed as part of the follow-up protocol in an ongoing longitudinal VKH disease study, which is being conducted at the Uveitis Section, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. The study protocol followed the statements of the Declaration of Helsinki and was approved by the Universidade de São Paulo Institutional Review Board. In accordance with the Revised Diagnostic Criteria for VKH disease [5], incomplete VKH disease was diagnosed in all cases. The patients included were in the non-acute uveitic stage, with median disease duration of 55.3 ± 40.3 months (range 10 to 108 months). Fundus photography was performed using a conventional fundus camera system (TRC-50X/IMAGENet, Topcon Inc., Tokyo, Japan). Fluorescein angiography (FA), ICGA, and EDI-OCT imaging were performed using Spectralis® HRA + OCT (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany).

Results

One area of localized thickening of the choroid that assumes a convex appearance with consequent bulging of the adjacent retina (i.e., choroidal bulging) was identified in at least one follow-up visit in three patients. In all cases,

at least two sequential visits were analyzed. Observation of the same scan area on EDI-OCT revealed appearance/disappearance of the choroidal bulging during the period analyzed. One patient had bilateral involvement and will be described further. At the time of identification of the choroidal bulging, all four eyes presented at least one concomitant inflammatory sign (anterior chamber cells on clinical examination and/or optic disc hyperfluorescence on FA and/or dark dots on ICGA). The changes observed in the thickness of the choroidal bulging along with the sequential follow-up EDI-OCT evaluations coincided with the variation in these inflammatory signs (Table 1).

Case report

A 54-year-old woman with VKH disease diagnosed 3 months ago came for routine evaluation (*Patient 2*, Table 1). She was under 40 mg of oral prednisone. Best-corrected visual acuity was 1.0 in OU; there were no cells in the anterior chamber in OU. Fundus examination showed a moderate diffuse depigmentation in OU (mild fundus) [6]. Angiographic signs of ongoing disease activity were observed, such as diffuse staining of the optic disc on FA and numerous, large and coalescent dark dots at the posterior pole and slightly contiguous to the temporal rim of the disc on ICGA in both eyes. Subfoveal choroidal thickness on EDI-OCT was around normal ranges (240 μ m in right eye (RE) and 193 μ m in left eye (LE)) and no choroidal folds or bulging was observed at this time (Figures 1a and 2a). Seven months later, EDI-OCT scan demonstrated a localized thickening of the choroid in the papillomacular bundle in OU

Table 1 Characteristics of patients with choroidal bulging and Vogt-Koyanagi-Harada disease in non-acute uveitic stage

Patient, gender, age (years)	Studied eye	Disease duration (months)	Choroidal bulging		Signs of disease activity				Changes observed at subsequent FU visit
			Location	Change	ACC	Hyperfluorescence of OD on FA	Dark dots on ICGA	Medication adjustment after CB visit	
1, M, 65	RE	117	Outer nasal	+139 μ m (+74%)	+/-	-	+	None	Month 137: improvement of CB (-145 μ m), increase in ACC (+), absence of dark dots (-)
2, F, 54	RE	10	Outer nasal	+131 μ m (+139%)	+	++	+++	Tapering of oral prednisone (15 to 10 mg/day)	Month 17: worsening of CB (+66 μ m), increase in OD hyperfluorescence (+++), localized increase of dark dots
	LE	10	Outer nasal	+138 μ m (+107%)	+	++	+++		Month 17: improvement of CB (-101 μ m), decrease in OD hyperfluorescence (+/-), decrease of dark dots (+)
3, F, 53	LE	32	Parafoveal	+215 μ m (+74%)	+	+	++	Substitution for mycophenolate mofetil 1.5 g/day	Month 35: disappearance of CB (-74 μ m), maintenance in OD hyperfluorescence (+), attenuation of dark dots

These characteristics were observed by the time the choroidal bulging was identified on enhanced-depth imaging spectral optical coherence tomography. ACC, anterior chamber cells; CB, choroidal bulging; F, female; FA, fluorescein angiography; FU, follow-up; ICGA, indocyanine green angiography; LE, left eye; M, male; OD, optic disc; RE, right eye.

Figure 1 Choroidal bulging and angiographic findings in the RE of case 2. Absence of abnormalities on EDI-OCT at 3 months of disease in RE (a). Gradual increase in choroidal thickness (choroidal bulging) in the outer nasal macular sub-field at months 10 (b) and 17 (c) was associated with gradual increment in optic disc hyperfluorescence on FA and localized appearance of dark dots on ICGA (arrows). Fluctuation in the diffuse density of dark dots on ICGA was concomitantly observed.

(+131 μm in RE and +138 μm in LE) with a discrete but evident bulging of the outer retina (Figures 1b and 2b). Biomicroscopy revealed the presence of anterior chamber cells (1+ RE and traces LE). At this time, the patient was in use of prednisone 15 mg. Topical steroids were started, and prednisone dose taper was maintained as part of a dose reduction protocol. At her next visit, 7 months later, choroidal bulging was indeed noticed with an additional localized increase of 66 μm in choroidal

thickening in the RE and diminishment in the LE (−101 μm) (Figures 1c and 2c). FA and ICGA changes followed the increase in the choroidal bulging in the RE: on FA, optic disc leakage became evident and more intense, and on ICGA, two dark dots could be clearly delineated at the exact place of the choroidal bulging (Figure 1c, arrows). In the LE, optic disc leakage became less intense on FA, and localized dark dots persisted on ICGA at choroidal bulging location, though more

Figure 2 Choroidal bulging and angiographic findings in the LE of case 2. (a) Absence of abnormalities on EDI-OCT at 3 months of disease in LE. Focal changes (increase and decrease) in choroidal thickness in the outer nasal macular sub-field at months (b) 10 and (c) 17, in agreement with the changes observed in the optic disc hyperfluorescence on FA as well as in the localized (arrows) dark dots on ICGA.

attenuated (Figure 2c, arrows). Traces of cells in the anterior chamber were still observed in OU. Oral prednisone was maintained at 10 mg/day.

Discussion

In VKH disease, detection of choroiditis is still a challenge. Thus, newer parameters to detect posterior segment inflammation and to assist the treatment process are needed. Herein, we describe the choroidal bulging, a transient finding identified on EDI-OCT in patients with VKH disease in the non-acute uveitic stage. The choroidal bulging is characterized by a localized thickening of the choroidal compartment with consequent bulging of the RPE/Bruch reflective complex anteriorly, without an associated retinal thickening or any obvious nearby retinal lesion to justify this finding. Signs of well-known ongoing disease-related inflammation/activity were concomitantly observed in all four eyes presenting choroidal bulging, and fluctuation of this inflammatory signs was followed by changes in the choroidal bulging.

Diffuse thickening of the choroid has already been described in the early and convalescent/chronic stages of VKH [3,4], and it was suggested to represent a sign of disease activity [3,4]. Nevertheless, as previously described, progressive choroidal thinning related to disease duration occurs, and diffuse thickening during disease exacerbation in the non-acute uveitic stage of the disease may be subtle and difficult to detect [4,7]. Thus, the localized thickening of the choroid, the choroidal bulging, may represent a new sign indicative of posterior segment inflammation in a non-invasive manner.

Localized choroidal thickening has already been described in patients with ocular toxoplasmosis or choroidal tumors [8,9]; however, different from the choroidal bulging observed in this series of patients with VKH disease, an associated retinal or choroidal lesion was invariably observed in these scenarios on clinical exam (i.e., funduscopy).

Choroidal bulging could be correlated to choroidal folds, despite the fact that these are multiple and described at the acute phase of the disease [10]. Choroidal folds or striations have been described as undulations and bumps on the surface of the retinal pigment epithelium [10]. Choroidal bulging is a transient finding, as well, but localized, unique, and observed in the non-acute uveitic stage of the disease. It is probably related to posterior-segment active inflammation once it was observed concomitantly to other posterior inflammatory signs.

It is important to emphasize that simultaneous observation of EDI-OCT and ICGA shows transient dark dots at the exact location of the choroidal bulging. Actually, ICGA changes anticipated choroidal bulging detection on EDI-OCT in all cases. This truly does sound logical since bulging probably represents the accumulation of inflammatory elements/fluid associated to the presence

of transient granulomas, which usually take some time to build up [10]. Indeed, choroidal bulging dynamism (appearance/disappearance) occurred in a faster way when compared to the distribution of dark dots on ICGA.

Therefore, the new EDI-OCT sign described here in the non-acute uveitic phase of the VKH disease does not substitute ICGA signs, but complement subclinical posterior segment inflammatory evaluation. Given that choroidal bulging has a dynamic nature, a histopathologic study would hardly be available. In addition, EDI-OCT is a non-invasive examination and can be easily performed when compared to ICGA, which is frequently unavailable in some centers. Further studies evaluating its specificity and sensitivity should be carried out.

In summary, we describe a novel EDI-OCT finding called 'choroidal bulging' in patients with VKH disease in the non-acute uveitic stage, who presented other clinical and/or angiographic sign of disease-related inflammation. We propose that this finding, which is easily and non-invasively identified through serial EDI-OCT evaluations, may help monitor posterior segment disease activity in patients with VKH disease in the non-acute uveitic stage.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

VMS, FTS, CEH, and JHY participated in the acquisition, analysis, and interpretation of data. VMS, RAC, and JHY helped draft the manuscript. All authors (VMS, FTS, CEH, WYT, RAC, and JHY) revised it critically for important intellectual content and had approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study was partially supported by grants 07/57155-5 and 11/50936-7 and scholarship no. 11/19194-4 from the São Paulo Research Foundation (FAPESP).

Author details

¹Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo SP 05403-000, Brazil. ²Division of Macula: Imaging & Treatment, Centro Brasileiro de Ciências Visuais, Belo Horizonte MG 30150-270, Brazil. ³Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto SP 14048-900, Brazil. ⁴Rua Marechal Hermes, 872. Centro Cívico, Curitiba PR 80.530-230, Brazil.

Received: 14 January 2014 Accepted: 6 February 2014

Published: 18 February 2014

References

1. Rao NA (2007) Pathology of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol* 27:81–85.
2. Knecht PB, Mantovani A, Herborn CP (2013) Indocyanine green angiography-guided management of Vogt-Koyanagi-Harada disease: differentiation between choroidal scars and active lesions. *Int Ophthalmol* 33:571–577.
3. Maruko I, Tomohiro I, Sugano Y, Oyama H, Sekiryu T, Fujiwara T, Spaide RF (2011) Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina* 31:510–517.
4. da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, Hirata CE, Olivares E, Takahashi WY, Costa RA, Yamamoto JH (2013) Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 97:70–74.

5. Read RW, Holland GN, Rao NA, Tabbara KF, Ohno S, Arellanes-Garcia L, Pivetti-Pezzi P, Tessler HH, Usui M (2001) Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international Committee on Nomenclature. *Am J Ophthalmol* 131:647–652
6. Da Silva FT, Hirata CE, Olivares E, Oyama MK, Yamamoto JH (2009) Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt-Koyanagi-Harada disease patients. *Am J Ophthalmol* 148:939–945
7. Takahashi H, Takase H, Ishizuka A, Miyana M, Kawaguchi T, Ohno-Matsui K, Mochizuki M (2013) Choroidal thickness in convalescent Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*, doi:10.1097/IAE.0b013e3182a6b3f6
8. Oréfice JL, Costa RA, Scott IU, Calucci D, Oréfice F, on behalf of the Grupo Mineiro de Pesquisa em Doenças Oculares Inflamatórias (MINAS) (2013) Spectral optical coherence tomography findings in patients with ocular toxoplasmosis and active satellite lesions (MINAS Report 1). *Acta Ophthalmol* 91:e41–e47
9. Torres VL, Brugnoli N, Kaiser PK, Singh AD (2011) Optical coherence tomography enhanced depth imaging of choroidal tumors. *Am J Ophthalmol* 151:586–593, e2
10. Gupta V, Gupta A, Gupta P, Sharma A (2009) Spectral domain cirrus optical coherence tomography of choroidal striations in the acute stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 147:148–153

doi:10.1186/1869-5760-4-6

Cite this article as: Sakata et al.: Choroidal bulging in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease in the non-acute uveitic stage. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2014 **4**:6.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Apêndice 4: Artigo publicado no British Journal of Ophthalmology em 2013

Downloaded from bjophthalmol.com on September 22, 2013 - Published by group.bmj.com

Clinical science

Enhanced depth imaging optical coherence tomography in long-standing Vogt–Koyanagi–Harada disease

Felipe Theodoro da Silva,¹ Viviane Mayumi Sakata,¹ Aloisio Nakashima,¹ Carlos Eduardo Hirata,¹ Edilberto Olivares,¹ Walter Yukihiro Takahashi,¹ Rogério Alves Costa,^{2,3} Joyce Hisae Yamamoto¹

► Additional data are published online only. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302089>).

¹Uveitis Service, Department of Ophthalmology, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

²Division of Macula: Imaging & Treatment, Centro Brasileiro de Ciências Visuais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

³Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

Correspondence to

Dr Joyce Hisae Yamamoto, Uveitis Service, Department of Ophthalmology, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rua Diana 863 apto 911, São Paulo, São Paulo 05.019-000, Brazil; joycehy@uol.com.br

Received 18 May 2012

Revised 13 August 2012

Accepted 7 September 2012

Published Online First

25 October 2012

ABSTRACT

Aim To evaluate the choroidal thickness (CT) in patients with long-standing Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease using enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT).

Methods A prospective case–control study developed at a tertiary centre at São Paulo, Brazil. EDI-OCT images were obtained in 16 patients (30 eyes) with VKH disease who had had the disease for more than 6 months since disease onset, and in 17 normal individuals controlled by age (32 eyes). Comprehensive ophthalmic examination and EDI-OCT evaluation were performed. CT was measured at the fovea and at 1000 μm intervals from the foveal centre in both temporal and nasal directions. CT was correlated with disease duration, clinical disease activity and fundus-based disease severity.

Results Mean subfoveal CT was 333 μm (± 85.8) in controls and 250.7 μm (± 93.3) in VKH patients ($p=0.002$). The choroid was significantly thinner in patients when compared to controls in all but one nasal point. In patients, the CT measurements at the foveal centre presented a negative correlation with disease duration ($p<0.001$). No significant difference in CT measurements was observed between eyes with and without clinical inflammation ($p=0.42$). There was a trend towards more severe fundus changes being associated with a thinner choroid ($p=0.28$).

Conclusions Patients with VKH and long-standing disease had thinner choroids when compared to controls. Progressive choroidal thinning related to disease duration was observed at the macula of these patients. Whether this finding is part of the natural history of the disease or the result of a clinically undetected choroidal inflammation remains to be determined.

VKH disease go into a chronic recurrent phase, with clinical signs of disease activity being more commonly observed in the anterior segment.⁴

Studies aiming to provide information about the fundus changes observed in patients with VKH disease after the acute uveitic phase have been made available. Suzuki described progressive sunset glow fundus (a depigmentation change in melanocytes in the choroid) even in patients with clinically silent VKH disease.⁵ In patients with VKH disease and focal pigmentary changes in the fundus, severe global and macular retinal dysfunction were observed.^{6–7} In addition, evaluation of VKH disease activity based on clinical examination only has proved to be insufficient.^{8–9} Disease-related choroidal activity has been detected via indocyanine green angiography in patients with chronic VKH disease without clinical signs of anterior chamber inflammation,^{8–9} thus reinforcing the importance of the study of the choroid in this condition.

Enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) is a new method for the evaluation of the choroid in vivo.¹⁰ EDI-OCT has been successfully used to provide new data about the choroid, such as its overall thickness measurements and the imaging of presumed choroidal abnormalities.^{11–12} In the current study, we used EDI-OCT to evaluate the choroidal thickness (CT) in patients with long-standing VKH disease (ie, patients who had had VKH disease for more than 6 months since disease onset, regardless of the disease activity status determined on clinical examination). Relation analyses between CT and disease duration, as well as disease activity and disease severity, were performed.

INTRODUCTION

Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease is a granulomatous inflammatory disorder that affects pigmented structures in genetically susceptible individuals.¹ VKH disease may affect the inner ear, meninges, skin and eye.¹ In the latter, the choroid is the main site of disease-related inflammation.² In the acute phase of VKH disease, eyes manifest signs of diffuse choroiditis, including focal areas of sub-retinal fluid and/or bullous serous retinal detachment. In the convalescent phase, ocular fundus depigmentation, peripheral nummular chorioretinal depigmented scars and pigmentary changes in the retinal pigment epithelium (RPE) are observed.^{1–3} A variable (33–74%) percentage of patients with

METHODS

The current analysis refers to patients with long-standing VKH disease who have been prospectively included from March 2008 through June 2010 in an ongoing longitudinal VKH disease study, which is being conducted at the Uveitis Service, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. The study protocol followed the statements of the Declaration of Helsinki, and was approved by the local Institutional Review Board (#10121/2008). Healthy volunteers composing the control group of this study were prospectively recruited within the hospital staff. Written informed consent was obtained for all participants prior to any study procedure.

To cite: da Silva FT, Sakata VM, Nakashima A, et al. *Br J Ophthalmol* 2013; **97**, 70–74.

Clinical science

The diagnosis of VKH disease was based on the Revised Diagnostic Criteria proposed by the International Nomenclature Committee.³ The characterisation of 'long-standing' disease was based on the presence of a minimum time interval of 6 months since the onset of VKH disease, independent of the current clinical (phase) status of the disease. As per the study procedures' protocol of the ongoing longitudinal VKH disease study, all patients underwent complete ophthalmic evaluation including standardised refraction and measurement of best corrected visual acuity using Snellen charts, slit-lamp biomicroscopy, applanation tonometry and dilated fundus examination with indirect ophthalmoscopy. Fundus photography (colour and red-free) using a conventional fundus camera system (TRC-50X/IMAGEet; Topcon Inc., Tokyo, Japan), angiographic studies (fluorescein and indocyanine green) and Fourier-domain optic coherence tomography (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) were also performed.

The EDI-OCT images were obtained for all study participants by placing the OCT instrument close enough to the eye to obtain an inverted image.¹⁰ A horizontal 30° (~8.5 mm) linear B-scan, composed of 100 averaged scans (Automatic Real Time Module=100) and centred on the foveola, was utilised for the manual caliper-assisted measurement of the CT. The choroid was independently measured by two observers (JHY and VMS) from the external part of the outer highly reflective layer corresponding to the RPE/Bruch reflective complex to the highly reflective margin corresponding to the sclerochoroidal interface.¹³ The CT was measured under the foveal centre and at three different points 1000 µm apart, starting at the foveal centre, in the nasal and temporal directions (figure 1). The CT values considered for the analysis were the average obtained at each of the seven points by both observers.¹¹

For the patients included in the study, the 'duration' of the disease was determined considering the period of time from the onset of specific ocular symptoms to EDI-OCT evaluation. Disease 'activity' was determined based on clinical evaluation, in accordance to the Standardisation of Uveitis Nomenclature Working Group Disease,¹⁴ and disease 'severity' was graded according to a classification proposed by Silva *et al.*⁷ According to this classification, overall disease-related fundus severity was scored as mild, moderate or severe depending on the presence

and intensity of diffuse fundus depigmentation (sunset glow fundus) and focal findings.⁷

The control group included subjects controlled by age who had a best corrected visual acuity equal or better than 20/25, and had no clinical evidence of retinal or optic nerve disease (no history of either ocular or neurologic disease or surgery, intraocular pressure less than 21 mm Hg, and no evidence of any optic nerve or retinal disease based on binocular biomicroscopic and indirect fundus examination).

Given that CT measurements seem to be influenced by the level of refractive error, especially high myopia,¹⁵ those eyes from either controls or patients presenting a myopia greater than 6.00 diopters were not included in the current study.

Differences between controls and patients were tested using a two-tailed paired sample t-test for age and χ^2 test for gender. Comparison of CT measurements between controls and patients at each of the seven measured points were performed using analysis of variance (ANOVA) with repeated measures, considering the results of eyes in the same patient correlated and adjusted by age and gender. Comparison of CT measurements and refractive errors between controls and patients were done using ANOVA with repeated measures, considering the results of eyes in the same patient. Comparisons between CT measurement at the foveal centre and clinical data (disease-related activity and disease severity) among patients were made using ANOVA with repeated measures, considering the results of eyes in the same patient. The relationship between CT measurements at the foveal centre and disease duration was calculated using a regression model and a generalised estimation equation that considered the results of eyes in the same patient to be correlated, and this was adjusted by age and refractive error. Statistical analysis was performed using data analysis software (SPSS 17.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), and the level of significance adopted was $p \leq 0.05$.

RESULTS

Sixteen patients (30 eyes) with long-standing VKH disease and 17 subjects (32 eyes) with no ocular disease were included in the study. There was no statistically significant difference in the mean age and mean refractive error between patients and controls ($p=0.90$ and $p=0.78$, respectively). Among patients, male

Figure 1 Horizontal enhanced depth imaging optical coherence tomography: choroidal line scan through the fovea. Measurement of the subfoveal choroidal thickness (CT) was performed using the manual calipers of the proprietary device. The upper end of the arrow delineates the outer choroidal margin; the lower end demarcates the outer border of the retinal pigment epithelium hyper-reflective band. Upper image refers to a measurement of CT in a normal eye and the lower image refers to a measurement of CT in an eye of a Vogt-Koyanagi-Harada patient (severe fundus changes).

Clinical science

Table 1 Clinical characteristics of the study participants (controls and patients with long-standing Vogt–Koyanagi–Harada disease)

Description	Controls	Patients	p-value
No. individuals (eyes)	17 (32)	16 (30)	
Age, mean±SD (in years)	40.3±15.1	41.0±17.0	0.90
Male patients, n (%)	10 (58.8)	4 (23.5)	0.05
Spherical equivalent, mean±SD (range; diopters)	0.5±1.0 (–1.25 to +3.0)	0.5±2.2 (–4.75 to +3.75)	0.78
Disease duration, mean±SD (range in months)	NA	68.7±62.0 (8–228)	
Severity grading of fundus changes, no. of eyes (%)			
Mild	NA	17 (56.7)	
Moderate	NA	4 (13.3)	
Severe	NA	9 (30)	
Clinical disease activity, no. of eyes (%)			
Inactive	NA	26 (86.7)	
Active	NA	4 (13.3)	

gender (23.5%) was less frequent ($p=0.04$). The characteristics of the study participants are listed in table 1.

The mean CT measurements in controls and patients with long-standing VKH disease are shown in online supplementary table S2 (web file only). The mean CT decreased from the foveal centre in the nasal and temporal directions in both groups. Between groups, the choroid was significantly thinner in patients than in controls in all but one (N3) measurement point (figure 2).

In the patients group, the mean (± 1 SD) disease duration was 68.7 months (± 62.0) (table 1). The CT measurements at the foveal centre had a negative correlation with disease duration ($p<0.001$) (figure 3). Regression analysis showed that CT at the foveal centre decreased by $1.12\text{ }\mu\text{m}$ for each month of disease duration. Age and refractive error did not influence the CT measurement ($p=0.321$ and $p=0.218$, respectively).

In respect to disease-related activity, four eyes (three patients) presented with clinically active disease (demonstrated by the presence of anterior chamber cells on clinical examination) at the time of entry into the study. The comparison between CT

Figure 2 Graph showing the mean choroidal thickness measured at different locations across a horizontal section through the fovea at 1000 μm intervals from 3 mm in the nasal direction to the fovea and to 3 mm in the temporal direction in normal individuals (black line) and in patients with long-standing Vogt–Koyanagi–Harada disease (grey line). The error bars represent 1 SD. The number is the number of millimetres displaced from the fovea. N3, for instance, means a location 3 mm in the nasal direction from the fovea (N=nasal; T=temporal).

Figure 3 Subfoveal choroidal thickness and Vogt–Koyanagi–Harada (VKH) disease duration (months). Black circles represent individual patients with long-standing VKH disease ($p=0.002$).

measurements at the foveal centre and disease-related activity revealed no significant difference in CT measurements between eyes with and without clinical inflammation ($p=0.42$).

The comparison between CT measurements at the foveal centre and disease severity was also made. There was no significant difference in CT measurements among eyes with different disease severity: $271\text{ }\mu\text{m}$ (± 93) for mild, $265\text{ }\mu\text{m}$ (± 104) for moderate and $207\text{ }\mu\text{m}$ (± 84) for severe fundus changes ($p=0.28$) (figure 4).

A separate analysis was also performed on the data from the severe group, given that three of the four eyes with disease-related clinical activity were classified as having severe disease. In this separate analysis, eyes with severe fundus changes and clinically active disease (three of nine eyes) had a thicker choroid when compared to those eyes with severe fundus changes and clinically inactive disease (six of nine eyes) ($217\text{ }\mu\text{m}$ (± 130) and $201\text{ }\mu\text{m}$ (± 66), respectively; $p<0.001$).

DISCUSSION

Recently developed technologies, such as EDI-OCT, have enabled better recognition and more accurate in vivo measurements of the choroid. The choroid is a vascular layer that plays a vital role in the pathophysiology of VKH disease. In patients with recently diagnosed VKH disease, EDI-OCT showed that

Figure 4 Subfoveal choroidal thickness in each fundus-based severity group. Open circle represent each patient with long-standing VKH disease. Horizontal bars represent medians plus SE ($p=0.28$).

Clinical science

the choroid was significantly thicker compared to that of normal subjects.^{11–12} Fong *et al*¹² have also analysed EDI-OCT images of patients at different phases of VKH disease. In this study, the choroid of the eyes (n=3) in the acute phase of the disease was thicker than those (n=9) in the convalescent phase and in control eyes.¹² No significant difference in CT measurements was observed between eyes in the convalescent phase and the controls.¹² In the current study, EDI-OCT was used to measure CT in patients with long-standing VKH disease. In this subset of patients, in whom a minimum time interval of 6 months from the onset of VKH disease was verified (independent of the clinical (phase) status of the disease at the time of study entry), the choroid turned out to be thinner compared to that of normal individuals controlled by age. Given that the method used to perform the CT measurements in the current study was similar to that used by Fong *et al*,¹² discrepancies in the results obtained might be partly related to study group peculiarities. For example, the mean disease duration was 12 months in the study by Fong *et al*,¹² compared to 69 months in the current study. This premise is further supported by observations from Nakai *et al*,¹⁶ who demonstrated that the choroid of patients (n=8) in the convalescent phase was thinner than that of controls. In Nakai *et al*'s¹⁶ study, the mean duration of VKH disease in the patients in the convalescent phase was 52.5 months. In these eyes, the choroid at the foveal centre was thinner in comparison with that of another group of patients, in which the time since disease onset was limited to 12 months (172 μm vs 299 μm , respectively). Based on these observations, Nakai *et al*¹⁶ suggested that the choroid might decrease over time in patients with VKH and presumably quiescent disease. In the current study, the inclusion of patients with a wide range of disease duration permitted us to confirm a clear negative correlation between CT measurements and duration of disease, as suggested by Nakai *et al*. In these patients, the choroid decreased at a rate of 1.12 μm per month of disease. Moreover, the fact that somewhat similar changes in the choroid were observed in the current study, despite the different nature of our study population, led us to believe that these choroidal changes might occur independently from racial factors.

The choroid is a complex vascular structure and several factors may influence its thickness. Spaide *et al*¹⁰ reported the CT at the foveal centre to be 318 μm and 335 μm for the right and left eyes, respectively, of normal subjects. Mean CT at the foveal centre in healthy subjects was reported to be 332 μm by Rahman *et al*,¹⁷ and 287 μm by Margolis and Spaide.¹⁸ In the current study, the mean CT at the foveal centre of the control eyes was 333 μm . Differences in the mean age of the study participants might have accounted for these minor variations in CT measurements.

Additional factors such as axial length,¹⁹ diurnal variation,^{20–21} intraocular and blood pressure, and the use of certain drugs (phosphodiesterase inhibitors, cortisol and epinephrine levels)^{22–23} may also influence the fluctuation in CT measurements. There was no difference concerning age and refractive error between controls and patients. A higher prevalence of men among the controls than among the patients with VKH disease was observed. Chen *et al*¹⁹ did not find any difference in CT when considering gender. On the other hand, Li *et al*²⁴ observed that men have thicker choroids compared to women.

In the evaluation of CT measurements at the foveal centre and disease severity, no significant relation was found in the current study. However, a trend towards more severe fundus changes being associated with a thinner choroid was observed. The small number of patients in each severity group might have limited this particular analysis.

The comparison between CT measurements at the foveal centre and disease-related activity revealed no significant difference in CT measurements between eyes with and without clinical inflammation ($p=0.42$). The small number of patients with anterior chamber cells (four eyes and three patients), though, should be considered. Nevertheless, it is worth mentioning that among eyes with severe fundus-based VKH disease, the choroid was thicker in eyes with clinically active disease (ie, cells in the anterior chamber) than in eyes with clinically inactive disease. This observation is in line with Nakai *et al*'s¹⁶ findings, which also documented an increase in CT during exacerbation of an inflammation in patients with VKH disease.

This study has limitations that preclude definitive conclusions to be made at this time. The measurement of the choroidal compartment using EDI-OCT, for instance, is not always a simple task. While the inner RPE–choroid boundary is readily visible, delimitation of the outer choriocleral boundary is not. According to Ikuno *et al*,²⁵ the choriocleral interface is often blurred, and race and/or fundus pigmentation may influence its visibility. This is the first EDI-OCT study developed with a Latin population and, indeed, anatomic variation can be secondary to racial or pigmentary alterations. Rahman *et al* also infers that some choroidal scans have a distinct hyporeflective line corresponding to the suprachoroidal space, leading to measurement variability or delineation errors.¹⁸ Therefore CT measurements are highly dependent on the examiner's ability to recognise the anatomical boundaries of the choroidal compartment, a limiting factor inherent to all studies using caliper-assisted manual CT measurements on EDI-OCT.²⁵ In addition, when patients were categorised according to disease activity or severity status, the resulting small number of patients in each subgroup might have limited the comparative analysis between CT measurements and activity as well as severity of the disease.

In conclusion, patients with long-standing VKH disease presented with thinner choroids when compared to normal individuals, apart from one nasal location. Our findings suggest that choroidal thinning at the foveal centre occurred inversely proportional to the duration of the disease, with a mean decrease of approximately 1.12 μm per month. Future studies should address whether choroidal thinning in patients with long-standing VKH disease is inherent to the natural course of the disease or whether it is associated with persistent subclinical disease-related choroidal inflammation.

Acknowledgements The authors thank Dr Rogério Ruscitto do Prado, Statistics Division, Department of Preventive Medicine, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil, for his assistance with statistical analysis.

Funding This work was supported in part by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo grant number #07/57155-5/scholarship #07/57154-9.

Contributors (i) Conception and design: FTS, VMS, AN, CH, EO, WYT, RAC and JHY. (ii) Acquisition of data: FTS, VMS, AN, CH, EO, WYT, RAC and JHY. (iii) Analysis and interpretation: FTS, VMS, AN, CH, EO, WYT, RAC and JHY. (iv) Drafting the article or revising it critically for important intellectual content: FTS, VMS, AN, CH, EO, WYT, RAC and JHY. (v) Final approval of the version to be published: FTS, VMS, AN, CH, EO, WYT, RAC and JHY.

Competing interests None.

Patient consent Obtained.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Correction notice This article has been corrected since it was published Online First. The author name 'Rogério Costa' has been update to read 'Rogério Alves Costa'.

REFERENCES

- Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;6:361–94.

Clinical science

- 2 Rao NA. Pathology of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27:81–5.
- 3 Read RW, Holland GN, Rao NA, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt–Koyanagi–Harada disease: report of an international Committee on Nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001;131:647–52.
- 4 Da Silva FTBGC, Damico FM, Marin ML, et al. Revised diagnostic criteria for Vogt–Koyanagi–Harada disease: considerations on the different disease categories. *Am J Ophthalmol* 2009;147:339–45.
- 5 Suzuki S. Quantitative evaluation of “sunset glow” fundus in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:327–33.
- 6 Chee S-P, Luu CD, Cheng C-L, et al. Visual function in Vogt–Koyanagi–Harada patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:785–90.
- 7 Da Silva FT, Hirata CE, Olivares E, et al. Fundus-based and electroretinographic strategies for stratification of late-stage Vogt–Koyanagi–Harada disease patients. *Am J Ophthalmol* 2009;148:939–45.
- 8 Bouchenaki N, Herbert CP. The contribution of indocyanine green angiography to the appraisal and management of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Ophthalmology* 2001;108:54–64.
- 9 Herbert CP, Mantovani A, Bouchenaki N. Indocyanine green angiography in Vogt–Koyanagi–Harada disease: angiographic signs and utility in patient follow-up. *Int Ophthalmol* 2007;27:173–82.
- 10 Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
- 11 Maruko I, Iida T, Sugano Y, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Retina* 2011;31:510–17.
- 12 Fong AHC, Li KKW, Wong D. Choroidal evaluation using spectral domain optical coherence tomography in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Retina* 2011;31:502–9.
- 13 Povazay B, Hermann B, Hofer B, et al. Wide field optical coherence tomography of the choroid in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1856–63.
- 14 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509–16.
- 15 Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:445–50.
- 16 Nakai K, Gomi F, Ikuno Y, et al. Choroidal observations in Vogt–Koyanagi–Harada disease using high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1089–95.
- 17 Rahman W, Chen FK, Yeoh J, et al. Repeatability of subfoveal choroidal thickness measurements in healthy subjects using the technique of enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:2267–71.
- 18 Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;147:811–15.
- 19 Chen FK, Yeoh J, Rahman W, et al. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:975–85.
- 20 Brown JS, Flitcroft DI, Ying G, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:5–12.
- 21 Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, et al. Diurnal variations of choroidal thickness in normal healthy subjects measured by spectral domains optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:261–6.
- 22 Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:332–5.
- 23 Kahn KN, McKibbin KN, Kahn RS. Variability in subfoveal choroidal thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7221.
- 24 Li XQ, Larsen M, Munch IC. Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8438–41.
- 25 Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:5536–40.

Apêndice 5: Aprovação Cappesq HCFMUSP (Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0496/11

Título: DOENÇA DE VOGT-KOYANAGI-HARADA - PARÂMETROS PARA TRATAMENTO EFETIVO NA FASE AGUDA E NO ESTÁGIO TARDIO

Pesquisador Responsável: Joyce Hisae Yamamoto Takiuti

Pesquisador Executante: Cristiana Dumaresq de Oliveira

Co-autores: Viviane Mayumi Sakata

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 14/09/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 15 de Setembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Apêndice 6: Termo de Consentimento livre e esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Doença de Vogt-Koyanagi-Harada – parâmetros para tratamento efetivo na fase aguda e no estágio tardio.

2. PESQUISADOR: Dra. Joyce Hisae Yamamoto
CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente/Pesquisadora
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 51804
UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Oftalmológica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica envolvendo pessoas com a doença de Vogt-Koyanagi-Harada. Leia cuidadosamente este termo de consentimento livre e esclarecido e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo. Sua decisão de consentir em participar deste estudo é voluntária e você pode sair do estudo a qualquer momento. Se decidir não participar ou retirar-se do estudo, você **não** perderá os benefícios a que teria direito de outra forma. Você será informado sobre toda informação nova que possa surgir durante a pesquisa que possa alterar sua disposição em participar deste estudo. Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independentemente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

Informações sobre a sua doença e objetivos da pesquisa

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma doença que afeta estruturas que têm em comum pigmento da melanina. Assim a doença afeta pele, ouvidos, meninge e, principalmente, o olho. Esta doença, se diagnosticada precocemente e tratada de forma adequada, resulta em uma boa recuperação da visão. Porém, em alguns pacientes a inflamação não cede facilmente e ela permanece por períodos longos (meses) e em outros a inflamação desaparece totalmente, mas recidiva após algum tempo (meses a anos).

A doença de Vogt-Koyanagi-Harada não tem ainda uma causa definida, mas sabe-se que é consequência de uma "auto-agressão". Em outras palavras, o sistema imune do paciente, que tem função primária de defesa contra organismos estranhos e externos, ataca proteínas presentes no próprio organismo causando a doença. Em geral, ela ocorre em pessoas que apresentam uma tendência genética para esta "auto-agressão".

Neste estudo iremos fazer vários exames usados rotineiramente para avaliar a extensão e atividade desta doença. Iremos também fazer alguns exames de laboratório com o material obtido na amostra de seu sangue para analisar as possíveis causas desta doença e o porquê alguns pacientes apresentam a doença de forma mais severa.

Se necessário, tratamento para controle da doença será utilizado e os efeitos no olho e no organismo serão monitorados. Exames de laboratório serão realizados com material obtido na amostra de seu sangue para controlar os efeitos da medicação sistêmica no organismo, se utilizada.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Os exames a serem realizados vão nos indicar como está a sua função visual.

Assim, primeiro iremos documentar as alterações encontradas no seu olho tirando fotografias de seu fundo de olho (**retinografia**). A autofluorescência consiste em outro tipo de fotografia utilizando diferentes tipos de luz (luz infravermelha e luz azul).

Alterações dos vasos das várias camadas do olho serão estudados por meio de dois tipos de corantes que serão injetados na sua veia. Estes corantes circulam pelo organismo e pelo olho, e facilitam a observação das alterações causadas pela doença no fundo do olho (**angiografia com fluoresceína e indocianina**). Serão tiradas fotos para documentação e melhor avaliação do fundo de olho com contraste.

Ainda para documentar as alterações de seu fundo de olho, faremos a tomografia da retina (**tomografia de coerência óptica**). A tomografia de coerência óptica usa uma luz invisível para produzir imagens muito detalhadas do fundo de olho. Não se injeta corante e não há contato com seu olho por parte do aparelho.

Para avaliar o quanto estas alterações estão prejudicando a sua visão, será feito também o exame eletrofisiológico da retina (parecido com o exame eletroencefalograma da "cabeça"). Estes exames requerem muito a sua atenção e duram em volta de trinta minutos cada.

Nenhum destes testes são experimentais e são utilizados de rotina na avaliação de pacientes com problema no "fundo de olho".

As amostras de sangue que colheremos serão realizadas com dois objetivos: 1. determinação do "tipo de sangue", se predisposto a esta doença ou não, 2. identificar possíveis alterações que medicações em uso possam causar no seu organismo.

3.Desconfortos e riscos esperados

Os riscos esperados neste estudo são mínimos. Todos os exames a serem realizados já fazem parte da prática oftalmológica internacional.

Alguns exames envolvem o toque de aparelhos no olho (ultrassonografia e eletroretinograma) e, apesar do olho ser previamente anestesiado, um leve desconforto pode ser esperado.

Os exames que utilizam contraste (angiografia fluoresceínica e com indocianina) podem desencadear efeitos colaterais leves, moderados ou, menos comumente, graves.

A reação mais comum são as **náuseas** (1-15% dos casos) e, eventualmente vômitos, imediatamente após a injeção do contraste. São, em geral, de curta duração e o alívio acontece naturalmente ou com uso de medicação normalmente utilizadas para náuseas. As reações moderadas mais comuns são as urticárias (reação alérgica na pele com coceira e vermelhidão) e desmaios. Há também a **remota possibilidade de alergia generalizada ao contraste** – cerca de 1 em cada 10.000 exames. É importante relatar ao médico responsável pelo seu exame eventuais alergias à medicações, iodo e principalmente à ingestão de frutos do mar. Estas alergias prévias podem ajudar a prever se você tem maiores possibilidades de desenvolver este tipo de reação. Alergias graves podem ser manejada com uso de medicações. Risco à vida, no entanto, pode acontecer em casos raros. Em caso de suspeita de gestação é importante relatar ao médico antes da realização do procedimento. Pode haver pigmentação escura de urina e do suor nos dias que se seguem ao exame, sem permanecer assim por mais que 2 ou 3 dias.

Quanto às punções para coletar seu sangue, pode haver um leve desconforto da punção para acesso venoso periférico e retirada de pequena quantidade de sangue periférico. Pode haver um discreto hematoma local.

Para a realização destes exames, será necessário o seu comparecimento em datas pré agendadas. Você deve vir acompanhado(a) para a realização das fotografias do fundo de olho pela necessidade de dilatação ocular. Esta dilatação da pupila leva a dificuldade visual momentânea, motivo pelo qual recomendamos que esteja acompanhado para o retorno para casa. Além disso, teremos as consultas para avaliação clínica que serão agendadas em datas adequadas para você e para equipe médica. Seu comparecimento para realização de todos os procedimentos é essencial para o melhor acompanhamento de sua doença e bom andamento do estudo. Por isso, é importante que você concorde e se comprometa a comparecer, a não ser que tenha motivos justos para a falta.

A utilização de medicações para controle da doença traz um risco mínimo de efeitos colaterais. A prescrição destes medicamentos somente será realizada quando realmente for necessária para o controle da doença ocular. Tanto a corticoterapia endovenosa a ser empregada na fase aguda, quanto os imunossuppressores, como a ciclosporina e azatioprina, a serem utilizados na fase crônica são largamente aceitos e utilizados na comunidade médica internacional. Nenhuma destas medicações é experimental.

O principal efeito colateral descrito para a ciclosporina é a toxicidade nos rins que acomete especialmente pacientes com mais de 55 anos. A azatioprina pode ocasionar efeitos tóxicos no fígado e diminuição das células sanguíneas.

Os efeitos colaterais mais comuns em curto prazo da terapia com corticóides endovenosos são perda de potássio, inchaço, ganho de peso, aumento transitório da glicose no sangue, enjôos, dores no estômago, acne, variação do humor, insônia e gosto metálico na boca.

Alguns outros efeitos colaterais dos corticóides: hipertensão arterial, aumento dos lipídios (gorduras) no sangue, osteoporose, lesões nos músculos, catarata, glaucoma, arritmias cardíacas, formação de trombos (que podem “entupir” vasos sanguíneos), sintomas psiquiátricos (depressão, insônia e psicose) e infecções.

Todos estes efeitos colaterais serão controlados com cuidado pela equipe médica responsável através de exames clínicos e de sangue. Qualquer complicação eventual será tratada. É importante lembrar que o benefício que você terá com o uso de determinada medicação será sempre considerado **maior** do que o risco de você apresentar qualquer um dos efeitos colaterais descrito, já que nenhuma medicação está em teste e o objetivo é a sua melhora.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

A doença de Vogt Koyanagi Harada é uma doença crônica que pode evoluir lentamente, em surtos, levando a piora da visão. Os exames a serem realizados permitem uma avaliação mais precisa dos pacientes e sua doença e serão realizados de modo padronizado (em intervalos regulares). Com isso

queremos proporcionar a você um acompanhamento ideal e melhor tratamento de modo a prevenir a evolução da sua doença.

Não há compensação financeira aos participantes do estudo.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Existem diversas formas de tratamento para a doença de Vogt Koyanagi Harada. Não existe, no entanto, um padrão absoluto ou considerado “o melhor”. O tratamento da fase aguda da doença sempre utiliza corticóides, podendo ser administrados por via oral (pela boca) ou endovenosa (pela veia). Ambos apresentam o risco de desenvolvimento de efeitos colaterais maiores ou menores de acordo com as características de cada paciente. Como já explicado anteriormente, os pesquisadores acreditam que a terapia pela veia pode trazer maiores benefícios para o paciente sendo esta a forma de tratamento de escolha para os casos agudos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

Você poderá ter acesso a qualquer informação e qualquer dúvida sobre seu caso e de todos os exames que estão sendo realizados, através de seu médico.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você não perderá benefícios de tratamento de saúde que de outra forma teria se decidir não participar ou se desistir de participar do estudo a qualquer momento.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Qualquer informação coletada é estritamente confidencial. Seu nome nunca será revelado nos relatórios do estudo e sua identidade não será comunicada a terceiros, podendo ser fornecido apenas aos médicos envolvidos nesta pesquisa.

Os dados obtidos na pesquisa poderão ser utilizados para futuras publicações, respeitando-se a sua confidencialidade.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Qualquer dano a sua saúde decorrente da pesquisa terá assistência neste Hospital sem custo algum. Considera-se um problema de saúde relacionado à pesquisa quando o mesmo tenha sido ocasionado pelos procedimentos exigidos pela pesquisa.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO
ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS
E REAÇÕES ADVERSAS.**

Dra Viviane Mayumi Sakata – Fone: (41) 8826-3757

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado,
consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Apêndice 7: Formulário preenchido pelos leitores para observação dos exames de imagem na Parte II do estudo

VKH PROTOCOL-MULTIMODAL READING

READER: _____

PATIENT: _____

Date	Eye	Fluorescein angiography	ICGA	OCT
	☐ RE ☐ LE	ODH (10-15m): ☐ Normal staining of the rim ☐ OD Staining with distinct margins ☐ Partial ☐ Diffuse ☐ Leakage ☐ ME (10m) ☐ RV Staining or Leakage ☐ Pinpoints ☐ Limited area or at 1 focus ($\leq 3DD$) ☐ Extensive ($> 3DD$) ☐ CNV ☐ Other sign:	☐ FV (0-7m): ☐ PP / ☐ 1-2Q / ☐ $> 2Q$ ☐ DD: ☐ PP: ☐ Sparse / ☐ Numerous ☐ For each Quadrant Nasal ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous Inferior ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous Temporal ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous Superior ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous ☐ CNV	☐ Retinal detachment ☐ Macular edema ☐ CNV ☐ RPE-BM thickening ☐ Focal ☐ Diffuse Subfoveal CT Horizontal: ☐ Impossible to measure CT
	☐ RE ☐ LE	ODH (10-15m): ☐ Normal staining of the rim ☐ OD Staining with distinct margins ☐ Partial ☐ Diffuse ☐ Leakage ☐ ME (10m) ☐ RV Staining or Leakage ☐ Pinpoints ☐ Limited area or at 1 focus ($\leq 3DD$) ☐ Extensive ($> 3DD$) ☐ CNV ☐ Other sign:	☐ FV (0-7m): ☐ PP / ☐ 1-2Q / ☐ $> 2Q$ ☐ DD: ☐ PP: ☐ Sparse / ☐ Numerous ☐ For each Quadrant Nasal ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous Inferior ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous Temporal ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous Superior ☐ Absent ☐ Sparse ☐ Numerous ☐ CNV	☐ Retinal detachment ☐ Macular edema ☐ CNV ☐ RPE-BM thickening ☐ Focal ☐ Diffuse Subfoveal CT Horizontal: ☐ Impossible to measure CT

Comparison between exams

	☐ RE ☐ LE	<p>ODH (10-15m):</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason:</p> <p>ME (10m)</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>RV Staining or Leakage</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>Pinpoints</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>CNV</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p>	<p>FV (0-7m):</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>DD:</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>CNV</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p>	<p>Macular edema</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>CT</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p> <p>CNV</p> <p>☐ Worsening ☐ Improvement ☐ No change ☐ Impossible to say. Reason</p>
--	--	---	---	---

VKH PROTOCOL-MULTIMODAL READING

READER: _____

Date	Eye	Fluorescein angiography	ICGA	OCT
		ODH: Optic disc hyperfluorescence OD: Optic disc ME: Macular edema RV: Retinal Vein CNV: Choroidal neovascular membrane	FV: Fuzzy vessels PP: posterior pole Q: Quadrant DD: dark dots CNV: Choroidal neovascular membrane	RPE-BM: Retinal Pigment Epithelium CT: Choroidal Thickness CNV: Choroidal neovascular membrane

Apêndice 8: Resultados individuais do eletrorretinograma de campo total e multifocal de controles e pacientes da fase aguda (parte I do estudo) com doença de Vogt-Koyanagi-Harada com um mês do início da doença (T1), aos 12 meses (T12) e aos 24 meses (T24), Setor de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Indivíduo		ERGct (microvolts)					ERGmf (microvolts)			
		Escotópico	Escotópico máx		Potencial oscilatório	Fotópico		Flicker	Amplitude N1	Amplitude P1
		Ampl. b	Ampl. a	Ampl. b		Ampl. a	Ampl. b			
Controles, mediana (variação)		211 (114-366)	300 (211-440)	510 (348-789)	121 (92-228)	50 (34-89)	227 (106-367)	68 (42-122)	0,54 (0,39-0,79)	1,69 (1,1-2,35)
1	T1	214/149	253/215	526/422	81/86	51/52	268/226	74/66	0,43/0,39	1,55/1,32
	T12	343/291	333/268	700/606	167/155	60/44	312/210	89/64	0,64/0,64	1,71/1,73
	T24	318/334	294/316	646/662	169/227	59/66	261/345	54/85	<u>0,35/0,49</u>	1,17/1,88
2	T1	34/36	100/101	248/236	49/54	43/33	125/163	35/52	0,33/0,29	0,92/0,85
	T12	112/119	157/173	398/432	54/76	<u>26/33</u>	<u>87/109</u>	<u>31/37</u>	0,33/0,40	<u>0,77/1,01</u>
	T24	172/183	148/172	373/468	<u>58/55</u>	24/31	111/128	34/36	<u>0,20/0,27</u>	0,73/0,89
3	T1	105/130	192/231	348/420	58/71	39/43	116/154	30/31	0,30/0,41	0,82/1,01
	T12	224/231	258/205	557/472	111/ 87	46/45	222/218	52/24	0,50/0,42	1,33/1,14
	T24	<u>160/154</u>	<u>147/135</u>	<u>342/336</u>	111/130	46/43	176/171	<u>30/29</u>	0,46/0,47	1,41/1,22
4	T1	194/191	235/245	470/470	74/73	38/40	100/110	45/50	0,28/0,32	0,69/0,83
	T12	221/240	288/330	546/593	95/109	60/63	200/220	74/81	0,59/0,57	1,74/1,67
	T24	201/262	249/291	526/582	103/118	50/58	168/196	<u>49/60</u>	<u>0,41/0,44</u>	1,42/1,57
5	T1									
	T12	306/368	267/233	630/613	138/121	52/32	219/210	84/72	0,43/ 0,32	1,37/1,45
6	T1									
	T12	300/287	215/215	597/546	86/71	33/32	236/210	81/72	0,25/0,22	1,43/1,72
	T24	134/163	120/169	404/487	36/38	29/33	177/183		0,23/0,22	1,27/1,40

Continuação

		ERGct						ERGmf	
Individuo		Escotópico	Escotópico máx		Potencial	Fotópico		Flicker	
		Ampl. b	Ampl. a	Ampl. b	Oscilatório	Ampl. a	Ampl. b	Ampl. N1	Ampl. P1
7	T1		81/74	129/96	23/19	31/29	129/128	36/24	NC/0,28
	T12	125/104	178/154	350/328	48/57	45/41	187/163	60/51	0,43/0,42
	T24	129/73	184/168	374/306	94/71	43/49	221/184	71/58	0,52/0,41
7	T1	47/87	91/144	197/298	42/59	29/29	83/126	16/29	0,20/0,29
	T12	151/206	170/219	376/478	74/85	31/42	134/190	39/51	0,30/0,39
9	T1	136/153	167/190	352/395	31/38	15/19	164/190	49/62	0,26/0,29
	T12	153/200	157/196	389/507	69/82	32/42	186/219	46/56	0,29/0,38

NOTA: **Negrito**: resultado fora do padrão de normalidade estabelecido pela comparação com o grupo controle. **Sublinhado**: Queda em relação ao exame anterior maior que 30%; (1) Média representa a medida combinada dos 61 hexágonos do ERGmf.

Apêndice 9: Análise do eletrorretinogramas de campo total (ERGct) e multifocal (ERGmf) à inclusão e ao final do seguimento de acordo com o tempo de doença em 13 pacientes com doença de Vogt-Koyanagi-Harada, na fase não aguda, em acompanhamento pelo período mínimo de 12 meses, Serviço de Uveítes, HCFMUSP, 2011-2014

Tempo de doença	ERGct (microvolts)						ERGmf (microvolts)		
	Escotópico	Escotópico máx		PO	Fotópico		Flicker	Amplitude N1	Amplitude P1
	Ampl. b	Ampl. a	Ampl. b		Ampl. a	Ampl. b			
T0									
< 5anos	194 (46-261)	230 (29-302)	519 (89-566)	94 (28-175)	45 (19-64)	178 (82-298)	50 (24-102)	0,4 (0,2-0,6)	1,4 (0,7-2,3)
5-10 anos	201 (51-238)	163 (48-208)	413 (180-487)	67 (19-120)	32 (22-49)	168 (106-274)	54 (19-69)	0,3 (0,1-0,4)	1,4 (0,4-1,6)
>10 anos	229 (111-265)	250 (122-327)	529 (345-625)	90 (79-126)	41 (29-56)	164 (104-215)	54 (35-72)	0,3 (0,1-0,4)	1,2 (0,6-1,6)
p	0,64	0,14	0,10	0,33	0,40	0,78	0,86	0,78	0,80
TF									
< 5anos	177 (105-262)	187 (103-291)	453 (330-620)	107 (26-186)	47 (19-76)	171 (111-291)	48 (29-83)	0,35 (0,2-0,6)	1,4 (0,7-2,3)
5-10 anos	137 (42-250)	129 (26-210)	361 (137-487)	70 (16-122)	36 (10-44)	156 (69-264)	50 (19-64)	0,3 (0,1-0,4)	1,4 (0,4-1,6)
>10 anos	145 (88-205)	143 (96-282)	415 (295-525)	75 (31-108)	38 (25-46)	160 (84-171)	46 (30-52)	0,3 (0,1-0,4)	1,2 (0,6-1,6)
p	0,48	0,35	0,42	0,37	0,24	0,48	0,87	0,12	0,57